

Centro de Evaluación en Salud Medicina Basada en la Evidencia

Instituto de Salud e Innovación

Presidencia de Salud e
Innovación
Presidencia de Operaciones y
Gestión Sanitaria

Título	Resumen de evidencia: Eficacia y seguridad de las Vacunas contra el COVID-19
Código de Identificación	28122020LM-KC
Área Solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de Respuesta	30122020
Primera actualización	06012021
Segunda actualización	22022021
Tercera actualización	02032021
Cuarta actualización	12042021
Quinta actualización	12052021
Sexta actualización	16062021

1. Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de las vacunas BNT162b2 de Pfizer-BioNTech; mRNA-1273 de Moderna, ChAdOx1/ AZD1222 de la Universidad Oxford / AstraZeneca, Ad26COVS de Janssen (Johnson & Johnson), CoronaVac de Sinovac, Sputnik V y CoV2 preS dTM (Sanofi-Pasteur) para prevenir la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Población	Población sana (características específicas de cada estudio)
Intervención	Vacunas: BNT162b2 de BioNTech- Pfizer mRNA-1273 de Moderna ChAdOx1/ AZD1222 de la Universidad Oxford / AstraZeneca Ad26COVS Janssen (Johnson & Johnson) Coronavac de Sinovac Sputnik V CoV2 preS dTM (Sanofi-Pasteur)
Comparador(es)	Placebo
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Infección sintomática por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio• Hospitalización por COVID-19• Muerte por todas las causas• Infección asintomática por SARS-CoV-2• Eventos adversos graves• Grado de reactogenicidad ≥ 3

Introducción:

La pandemia por SARS-CoV-2 (enfermedad COVID-19) es la problemática más importante a la que se enfrenta la humanidad en el año 2020 y se cree que su impacto perdure por alguno tiempo más. Las investigaciones científicas rápidamente han intentado frenar la magnitud de la pandemia, sin tener a la fecha un resultado exitoso para el tratamiento de la enfermedad de COVID-19 Respecto a las vacunas, se han registrado más de 300 estudios en ClinicalTrials(1). Para las vacunas que hace referencia este resumen de evidencia, se han divulgado resultados preliminares de manera formal y no formal con resultados prometedores (2). Ante tales noticias, y el inicio de programas poblacionales de vacunación, es necesario conocer la evidencia disponible

sobre la eficacia y seguridad de estas vacunas contra el virus SARS-CoV-2, por lo que se llevó a cabo la presente revisión.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) ha otorgado autorizaciones de EUA, de las siguientes vacunas contra el COVID-19(3–5):

- ✓ El 11 de diciembre de 2020, vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech COVID-19
- ✓ El 19 de diciembre de 2020, para la vacuna Moderna COVID-19 (mRNA-1273) para la prevención del COVID-19 sintomático en personas ≥ 18 años.
- ✓ El 27 de febrero de 2021, para la vacuna Janssen COVID-19 en personas ≥ 18 años.

El gobierno del Reino Unido el 30 de diciembre de 2020, aceptó la recomendación de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA por sus siglas en inglés) de autorizar el uso de emergencia de la vacuna contra el coronavirus ChAdOx1 nCoV-19 de la Universidad Oxford / AstraZeneca en el Reino Unido.

Por otro lado recientemente (16 de febrero 2021), la EMA recibió solicitud de autorización de comercialización condicional para una vacuna COVID-19 desarrollada por Janssen-Cilag International N.V. El comité de medicamentos humanos (CHMP) de la EMA aprobó el uso de la vacuna el día 11 de marzo 2021. Esta es la cuarta autorización de comercialización condicional para una vacuna COVID-19 desde el inicio de la pandemia posterior a las evaluaciones realizadas por la EMA de las vacunas de BioNTech / Pfizer, Moderna y AstraZeneca. Estas vacunas están ahora autorizadas en la UE y se encuentran entre las herramientas que los Estados miembros están utilizando para combatir el COVID-19(6,7).

Dentro de la Lista de uso de emergencia (EUL, por sus siglas en inglés) de la OMS que evalúa la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas COVID-19, que es un requisito previo para el suministro de vacunas del mecanismo COVAX, se encuentran las vacunas de Pfizer / BioNTech y dos versiones de la vacuna AstraZeneca/Oxford COVID-19 para uso de emergencia, dando luz verde para que estas vacunas se implementen a nivel mundial a través de COVAX. Las vacunas son producidas por AstraZeneca-SKBio (República de Corea) y el Serum Institute of India(8).

Según el Fondo Ruso de Inversión Directa, organismo gubernamental que ha financiado la investigación del medicamento, la vacuna Sputnik V se ha autorizado en 15 países Bielorrusia, Serbia, Argentina, Bolivia, Argelia, Palestina, Venezuela, Paraguay, Turkmenistán, Hungría, Emiratos Árabes Unidos, Irán, Guinea-Conakri, Túnez y Armenia(9)

Descripción de la intervención

La vacunación es una forma sencilla, inocua y eficaz de proteger contra algunas enfermedades a través de la administración de un material antigénico con el fin de estimular el sistema inmunológico, lo que conduce al desarrollo de la inmunidad adaptativa a un patógeno(10). Las vacunas activan las defensas naturales del organismo para que aprendan a resistir a infecciones específicas, y fortalecen el sistema inmunitario. En una vacuna su efectividad y los efectos adversos dependen no sólo del ingrediente activo sino de los adyuvantes, los conservantes, los estabilizadores, los inactivadores, los antibióticos, los diluyentes y otras sustancias. Las tecnologías de vacunas tradicionales se basan en enfoques de vacunas de virus muerto/inactivado y vivo/atenuado. Las nuevas estrategias de vacunación virus muerto/inactivado incluyen vacunas de subunidades de antígenos, proteínas y péptidos. Las nuevas estrategias de vacunación con virus vivos o

atenuados incluyen vacunas modificadas con virus vivos, marcadores/diferenciadores de animales vacunados, vectores y ácidos nucleicos(11).

2. Metodología:

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

2.1. Criterios de elegibilidad

2.2. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura sin límite del horizonte temporal hasta el 16 de junio de 2021, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en humanos y observacionales de cohortes vacunadas.
- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.
- Estado de publicación: estudios publicados en revistas indexadas, en prensa o literatura gris.
- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales, por cada estudio primario, que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace

2.3. Fuentes de información

- La búsqueda fue dirigida a ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se emplearon los términos *COVID 19*, *SARS-Cov2* y *vaccine* para la búsqueda en PubMed, Google Scholar y otras fuentes como las agencias EMA, FDA, MHRA y farmacéuticas (Literatura gris)

Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el **Anexo 1**. Se incluyeron filtros específicos para restringir la búsqueda ECAs. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

2.4. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por dos revisoras examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos de forma independiente. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto las revisoras verificaron que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

Las revisoras realizaron la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en los artículos seleccionados para la síntesis. La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a

los resultados presentados en los artículos incluidos. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

2.5. Evaluación de calidad

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante perfiles GRADE (12) y el resumen de los resultados se encuentran en la tabla 1

3. Resultados

3.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

En el anexo 2 se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión sistemática. A través de la búsqueda en las bases de datos identificadas, se detectaron 98 documentos, de los cuales se revisaron inicialmente por títulos y resúmenes, posteriormente, se realizó lectura completa de los que cumplían con los criterios de selección. Con base en la lectura de los artículos, se incluyeron 56 artículos/informes y son los descritos en la presente revisión.

3.2. Síntesis de la evidencia

En el anexo 3 se describen las características generales de las vacunas que hacen parte del resumen de evidencia

En la tabla 1 se describe los hallazgos principales de la evidencia científica incluida en esta revisión rápida, que evalúan la eficacia y seguridad de las vacunas BNT162b2 de Pfizer-BioNTech; mRNA-1273 de Moderna, ChAdOx1/ AZD1222 de la Universidad Oxford / AstraZeneca, Ad26COVS de Janssen (Johnson & Johnson), CoronaVac de Sinovac, Sputnik V y CoV2 preS dTM (Sanofi-Pasteur) versus sus comparadores/placebo para prevenir infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), en términos de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.

Eficacia

Las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna redujeron los casos de COVID-19 sintomáticos confirmados por laboratorio en comparación con el placebo, con una eficacia de la vacuna de 95,0% (IC del 95%: 90,3% a 97,6%) y 94,1% (IC del 95%: 89,3%, 96,8%), respectivamente (13–17).

Según datos que anunció **Pfizer-BioNTech** en un análisis actualizado de su ensayo de fase III el 1 de abril de 2021 (46.307 participantes) la alta eficacia de la vacuna se mantiene durante al menos seis meses. El análisis sugiere que la eficacia de la vacuna es del 91,3% (IC95%89,0 a 93,2; 920 casos sintomáticos de COVID-19, 850 en el grupo placebo y 77 en el grupo de la vacuna) contra COVID-19 hasta seis meses después de la segunda dosis. El análisis también sugiere que la eficacia de la vacuna es del 100% (IC del 95%: 88,0 a 100,0; 32 casos de COVID-19 severo, todos en el grupo placebo) y del 95,3% (IC del 95%: 71,0 a 99,9, 22 casos de COVID-19 severo, 21 de ellos en el grupo placebo vs 1 en el grupo de la vacuna) contra la enfermedad grave, según la definen los CDC y la FDA, Respectivamente. La vacuna fue 100% efectiva en la prevención de casos de COVID-19 en Sudáfrica, donde prevalece el linaje B.1.351. La seguridad de la vacuna ahora se evalúa en más de 44,000

participantes de 16 años o más, y más de 12,000 participantes vacunados tienen al menos seis meses de seguimiento después de su segunda dosis. Se observaron un total de 697 casos de COVID-19 en los Estados Unidos; Se observaron 647 casos de COVID-19 en el grupo de placebo versus 50 en el grupo de vacuna, lo que indica una eficacia de la vacuna del 92,6% (IC 95%: 90,1, 94,5)(18). En Sudáfrica, donde prevalece el linaje B.1.351 y se inscribieron 800 participantes, se observaron nueve casos de COVID-19, todos en el grupo de placebo, lo que indica una eficacia de la vacuna del 100% (IC 95%: 53,5, 100,0) En un análisis exploratorio, se secuenciaron las nueve cepas y se confirmó que seis de las nueve eran del linaje B.1.351. Estos datos apoyan los resultados previos de estudios de inmunogenicidad que demuestran que **BNT162b2** indujo una sólida respuesta de anticuerpos neutralizantes a la variante B1.351, y aunque es menor que a la cepa de tipo salvaje, no parece afectar la alta eficacia observada contra esta variante(18).

En el ensayo que evaluó la **vacuna Pfizer-BioNTech** se observó que la hospitalización por COVID-19, ocurrieron 5 eventos, todos en el grupo de placebo. La eficacia de la vacuna frente a la hospitalización por COVID-19 fue del 100% (IC 95%: -9,9% a 100%)(13,14). En cuanto a la vacuna de Moderna se documentaron 10 eventos de hospitalización, 9 en el grupo de placebo y 1 en el grupo de la vacuna, con una eficacia de la vacuna del 89% (IC del 95%: 13% a 99%)(15–17).

Los resultados de un ensayo de fase III en personas sanas de 12 años o más (adolescentes) controlado con placebo y ciego al observador, donde asignaron participantes al azar en una proporción de 1:1 para recibir dos inyecciones, con 21 días de diferencia, de 30 µg de **BNT162b2** o placebo. Se evaluó la no inferioridad de la respuesta inmune a **BNT162b2** en participantes de 12 a 15 años en comparación con la de los participantes de 16 a 25 años. Adicionalmente, se evaluó la seguridad (reactogenicidad y eventos adversos) y la eficacia contra la enfermedad por COVID-19 confirmada (Covid-19; inicio, ≥7 días después de la dosis 2) en la cohorte de 12 a 15 años. En total, 2260 adolescentes de 12 a 15 años recibieron inyecciones; 1131 recibieron **BNT162b2** y 1129 recibieron placebo. Como se ha encontrado en otros grupos de edad, **BNT162b2** tuvo un perfil favorable de seguridad y efectos secundarios, con reactogenicidad principalmente transitoria de leve a moderada (predominantemente dolor en el lugar de la inyección [en 79 a 86% de los participantes], fatiga [en 60 a 66%] y cefalea [en 55 a 65%]); no hubo eventos adversos graves relacionados con la vacuna y pocos eventos adversos graves en general. El cociente de la media geométrica de los títulos neutralizantes del 50% de SARS-CoV-2 después de la segunda dosis en los participantes de 12 a 15 años en relación con los participantes de 16 a 25 años fue de 1,76 (IC del 95%, 1,47 a 2,10), que cumplió con el criterio de no inferioridad del límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95% mayor que 0,67 e indicó una mayor respuesta en la cohorte de 12 a 15 años. Entre los participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, no se observaron casos de Covid-19 con un inicio de 7 o más días después de la segunda dosis entre los receptores de BNT162b2, y se produjeron 16 casos entre los receptores de placebo. La eficacia de la vacuna fue del 100% (IC del 95%, 75,3 a 100)(19).

El 25 de mayo Moderna anunció que un ensayo de fase II/III en adolescentes, encontró que la eficacia de la vacuna fue del 100% en 3.732 participantes de 12 a 17 años, con 4 casos en el grupo de placebo y ninguno en el grupo de la vacuna al menos 14 días después de la segunda dosis. **El ARNm-1273** fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad y tolerabilidad generalmente consistente con el estudio de fase 3 COVE en adultos. Hasta la fecha, no se han identificado problemas de seguridad importantes. La mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada. El evento adverso local solicitado más común fue el dolor en el lugar de la inyección. Los eventos adversos sistémicos solicitados más comunes después de la segunda dosis de ARNm-1273 fueron dolor de cabeza, fatiga, mialgia y escalofríos. Los datos de seguridad continúan acumulándose y el estudio continúa siendo monitoreado por un comité de seguridad independiente. Todos los

participantes serán monitoreados durante 12 meses después de su segunda inyección para evaluar la protección y seguridad a largo plazo. En consecuencia, estos datos están sujetos a cambios en función de la recopilación de datos en curso. La Compañía planea enviar los datos del estudio TeenCOVE a una publicación revisada por pares(20).

La eficacia global de la **vacuna de la Universidad de Oxford-AstraZeneca** fue del 70,4% (IC del 95,8%: 54,8 a 80,6). Hubo diez casos hospitalizados por COVID-19, 21 días después de la primera dosis, todos en el grupo placebo; dos fueron clasificados como COVID-19 grave, incluida una muerte(21).

En otra publicación de la vacuna de la Universidad de Oxford-AstraZeneca realizada el 19 de febrero de 2021 donde incluyeron un total de 24,422 participantes reclutados y vacunados en los cuatro estudios, de los cuales 17,178 se incluyeron en el análisis primario (8597 recibieron ChAdOx1 nCoV-19 y 8581 recibieron la vacuna de control). Se presentaron 332 infecciones positivas a NAAT alcanzaron el criterio de valoración principal de infección sintomática (14 días después de la segunda dosis). La eficacia general fue del 66,7% (IC del 95%: 57,4 a 74,0%), con 84 (1,0%) casos en los 8597 participantes del grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 248 (2,9%) casos en los 8581 participantes del grupo de control. En los participantes que recibieron dos dosis estándar, después de la segunda dosis, la eficacia fue mayor en aquellos con un intervalo de refuerzo más largo (eficacia de la vacuna 81,3% [IC 95% 60.3–91.2] en ≥ 12 semanas) que en aquellos con un intervalo corto (eficacia de la vacuna 55,1% [33,0–69,9] en < 6 semanas). Estas observaciones están respaldadas por datos de inmunogenicidad que mostraron respuestas de anticuerpos de unión más del doble después de un intervalo de 12 o más semanas en comparación con un intervalo de menos de 6 semanas en aquellos que tenían entre 18 y 55 años (GMR 2 · 32 [2.01–2 .68])(22)

La vacuna **Ad26COVS de Janssen**, en el ensayo controlado aleatorizado doble ciego fase III, participantes asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir un solo dosis de Ad26.COVS. S (5 × 10¹⁰ partículas virales) o placebo. Criterios de valoración primarios de eficacia de la vacuna frente a moderada a grave Covid-19 crítico con un inicio de al menos 14 días y al menos 28 días (23,24). En total fueron 19,630 participantes negativos al SARS-CoV-2 que recibieron Ad26.COVS. S y 19.691 que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue del 66,9 %, IC 95% 59,0 a 73,4 (116 casos en el grupo de vacuna frente a 348 en el grupo de placebo) (prevenir COVID 19 moderado a grave) con una sola dosis después de 14 días, y del 66,1%, IC 95% 55,0 a 74,8, 28 días después administración (66 frente a 193 casos). La eficacia de la vacuna fue mayor contra el Covid-19 grave-crítico (76,7% [IC del 95% ajustado, 54,6 a 89,1] para el inicio en ≥ 14 días y 85,4% [IC del 95% ajustado, 54,2 a 96,9] para el inicio a los 28 o más días(24). Sin embargo, las eficacias fueron diferentes en las diferentes ubicaciones de los ensayos: 72% de eficacia en los EE. UU., 66% en América Latina y 57% en Sudáfrica, este último en el que muchos casos fueron causados por la nueva variante B.1.351 del SARS-CoV-2. A pesar de que 86 de 91 casos (94,5%) en Sudáfrica con virus secuenciado teniendo la variante B.1.351, la eficacia de la vacuna fue 52.0% y 64.0% contra Covid-19 moderado a grave-crítico con inicio de al menos 14 días y al menos 28 días después de la administración, respectivamente, y la eficacia contra Covid-19 grave-crítico fue del 73,1% y del 81,7%, respectivamente(23,24). La eficacia general en la prevención de enfermedades graves fue del 85% y demostró una protección completa contra la hospitalización y la muerte relacionadas con Covid-19 a los 28 días después de la vacunación(23).

En el ensayo fase III de la **vacuna de Sinovac** conducido en Brasil, entre el 21 de julio y el 16 de diciembre de 2020 se inscribieron 12 396 participantes ≥ 18 años (trabajadores de la salud)- que recibieron al menos una vacuna o una dosis de placebo. Hubo 9823 participantes que recibieron las dos dosis y fueron seguidos durante al menos 14 días y, por lo tanto, llegaron al análisis de eficacia final. Hubo 253 casos confirmados de

COVID-19 en la cohorte: 85 casos (11.0/100 personas-año) entre 4.953 participantes en el grupo de vacuna y 168 casos (22.3 / 100 personas-año) entre 4.870 participantes en el grupo de placebo. La eficacia primaria contra el COVID-19 sintomático fue del 50,7% (IC del 95%: 36,0-62,0). La eficacia secundaria contra los casos que requirieron asistencia (puntuación ≥ 3) y los casos moderados y graves (puntuación ≥ 4) fueron 83,7% (IC 95% 58,0-93,7) y 100% (IC 95% 56,4-100,0) respectivamente. Los 6 casos de COVID-19 grave ocurrieron en el grupo de placebo. En un subconjunto de participantes, los ensayos de anticuerpos neutralizantes mostraron títulos medios geométricos y de seroconversión similares frente a las variantes B.1.128, P.1 y P.2. (25,26)

En los resultados preliminares de un ensayo clínico multicéntrico de fase 3, en trabajadores de la salud de 18 años o más que fueron asignados al azar para recibir dos dosis de **CoronaVac** o placebo separadas por dos semanas (0-14), evaluó los parámetros de seguridad y la inmunogenicidad contra el SARS-CoV-2 después de la inmunización. El reclutamiento de participantes ocurrió entre el 27 de noviembre de 2020 y el 9 de enero de 2021. Se inscribieron 434 participantes, 397 tenían entre 18 y 59 años y 37 tenían ≥ 60 años. De estos, 270 fueron inmunizados con CoronaVac, y los 164 participantes restantes fueron inoculados con el placebo correspondiente. La tasa de seroconversión para IgG anti-S1-RBD específica fue del 47,8% para el grupo de 18 a 59 años 14 días posterior de la inmunización (p.i) y del 95,6% a los 28 y 42 días p.i. Para el grupo de ≥ 60 años, la tasa de seroconversión fue del 18,1%, 100% y 87,5% a los 14, 28 y 42 días p.i., respectivamente. Se observó una tasa de seroconversión del 95,7% en los anticuerpos neutralizantes para el grupo de 18 a 59 años a los 28 y 42 días p.i. El grupo de ≥ 60 años presentó tasas de seroconversión de 90,0% y 100% a los 28 y 42 días p.i. No se observó una tasa de seroconversión significativa de IgG anti-N-SARS-CoV-2 para el grupo de 18 a 59 años. Para los participantes ≥ 60 años, una tasa modesta de seroconversión a los 42 días p.i. se observó (37,5%). En cuanto a eventos adversos, el más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección, con una mayor incidencia en el grupo de la vacuna (55,6%) que en el grupo de placebo (40,0%). Además, la incidencia de dolor en el lugar de la inyección en el grupo de 18 a 59 años fue del 58,4% en comparación con el 32,0% en el grupo de ≥ 60 años. Estos datos indican que la inmunización con CoronaVac en un esquema 0-14 en adultos de 18 años y más en la población chilena es segura e induce la producción de IgG específicas contra el S1-RBD con capacidad neutralizante, así como la activación de las células T secretadoras de IFN- γ , tras el reconocimiento de los antígenos del SARS-CoV-2(27) (**preprint**).

Por otro lado, la **vacuna Sputnik V** en el ensayo fase III participaron un total de 21,977 adultos que fueron asignados al azar al grupo de la vacuna (n = 16.501) o al grupo placebo (n = 5476). En total 19.866 recibieron dos dosis de vacuna o placebo y se incluyeron en el análisis de resultado primario. A partir de los 21 días después de la primera dosis de vacuna (el día de la dosis 2), se confirmó que 16 (0,1%) de 14.964 participantes en el grupo de vacuna y 62 (13%) de 4902 en el grupo de placebo tenían COVID-19; la eficacia de la vacuna fue del 91,6% (IC del 95% 85,6 a 95,2)(28). No hubo casos de enfermedad moderada o grave en el grupo vacunado y 20 casos en el grupo placebo, lo que resultó en una eficacia de la vacuna del 100% contra COVID-19 moderado o grave(28)

Eficacia y efectividad contra nuevas variantes (Anexo 4. resumen)

- ✓ Vacuna BNT162b2

Para la variante **B.1.1.7** que surgió en el Reino Unido (variante de preocupación: VOC 2020/12/01), se ha informado que se propaga de manera más eficiente y rápida que otras cepas. Esta variante tiene un número

inusualmente grande de mutaciones, con 10 cambios de aminoácidos en la proteína pico (S), lo que genera preocupaciones de que su reconocimiento por anticuerpos neutralizantes pueda verse afectado. En un estudio que probó los pseudovirus del SARS-CoV-2-S que lleva la cepa de referencia de Wuhan o la proteína de pico de linaje **B.1.1.7** con sueros de 40 participantes que fueron vacunados en un ensayo previamente informado con la vacuna COVID-19 basada en ARN mensajero **BNT162b2**, se observó que los sueros inmunes tenían títulos neutralizantes ligeramente reducidos, pero en general conservados en gran medida contra el pseudovirus del linaje **B.1.1.7**. Estos datos indican que el linaje **B.1.1.7** no escapa a la protección mediada por **BNT162b2**.

El estudio SIREN (Sarscov2 Immunity & REinfection EvaluationN) es un estudio de cohorte prospectivo (N=23.324), llevado a cabo en Inglaterra, entre el personal que trabaja en hospitales financiados con fondos públicos, con el objetivo de evaluar reinfecciones y la efectividad de la vacuna **BNT162b2** mRNA. muestra que la vacuna **BNT162b2** puede prevenir tanto Infección sintomática y asintomática en adultos en edad laboral. Esta cohorte fue vacunada cuando la variante dominante en circulación era **B1.1.7**, por tanto, los autores afirman que los resultados muestran efectividad contra esta variante(29).

Moyo-Gwete T y cols evaluaron la respuesta inmune a la variante **501Y.V2 (B.1.351)** y su reactividad cruzada con otras variantes. Las muestras se recolectaron cuando la prevalencia de la variante 501Y.V2 era del 90% en Ciudad del Cabo. La variante 501Y.V2 provocó anticuerpos neutralizantes y de unión de alto título respuestas. Los títulos de anticuerpos de unión a RBD y la proteína de pico completa de la variante original estaban altamente correlacionados con títulos de unión anticuerpos contra las proteínas correspondientes de 501Y.V2. Las muestras de plasma (n=46) tenían títulos más altos para la proteína de pico de 501Y.V2 que a la proteína de pico de la variante original (media de 1,7 veces más alto), pero se mantuvo la unión de alto nivel a la variante original. 53 de 57 muestras analizadas mantuvieron la actividad de neutralización contra la variante original, con un título medio geométrico de 203 (IC del 95%, 141- 292), aproximadamente un tercio del título frente a la variante 501Y.V2. Al limitar el análisis a 22 infecciones confirmadas por secuenciación con 501Y.V2 con títulos positivos de anticuerpos de unión, el mismo patrón fue observado. Prueba de un subconjunto de 10 muestras de plasma frente a la variante 501Y.V3 (P.1) reveló altos niveles de neutralización, con algunas muestras presentando mayor potencia contra 501Y.V3 (P.1) que contra 501Y.V2, posiblemente debido a los dominios N-terminales muy diferentes. La variante 501Y.V2 provoca fuertes respuestas de anticuerpos neutralizantes contra ambos la variante original y 501Y.V3 (P.1), lo que indica altos niveles de reactividad cruzada (30).

Lustig Y y cols investigaron si una dosis de la vacuna **BNT162b2** aumenta la actividad neutralizante contra las variantes **B.1.1.7**, **B.1.351** y **P.1** en personas previamente infectadas con SARS-CoV-2. Usaron ensayo de microneutralización con aislamientos del virus original (sublinaje B.1) y las variantes B.1.1.7, B.1.351 y P.1 en 6 trabajadores de la salud previamente infectados con la variante original de SARS-CoV-2 y vacunados (3 puntos de tiempo: 1-12 semanas después de la infección natural, inmediatamente antes de la vacunación y 1-2 semanas después de la vacunación). Se observó que el punto de tiempo 1: Las muestras obtenidas tenían actividad neutralizante frente a virus original y las variantes B.1.1.7 y P.1, con títulos de media geométrica (GMT) de 456, 256 y 71, respectivamente, pero tenían poca o ninguna actividad neutralizante frente a la variante B.1.351 (GMT 8). En el punto de tiempo 2: GMT fueron 81, 40, 36 y 7 para el virus original y las variantes B.1.1.7, P.1 y B.1.351, respectivamente. En cuanto al punto de tiempo 3: la GMT fueron 9195, 8192, 2896 y 1625 para el virus original y las variantes B.1.1.7, P.1 y B.1.351, respectivamente, es decir, los títulos después de la vacunación fueron 114, 203, 81 y 228 veces más altos que los títulos inmediatamente antes de la vacunación. Este estudio mostró que una dosis de vacuna aumentó sustancialmente neutralizar la actividad

frente a todas las variantes ensayadas, destacando la importancia de la vacunación incluso en pacientes previamente infectados(31).

En un estudio realizado por Wang Z y cols en 20 voluntarios, se analizó las respuestas de anticuerpos y células B de memoria en voluntarios que recibieron vacunas **mRNA-1273 o BNT162b2**. Ocho semanas después de la segunda inyección de vacuna, los voluntarios mostraron altos niveles de IgM e IgG anti-S y anti-RBD. La actividad neutralizante del plasma y números relativos de RBD específicos de las células B de memoria eran equivalentes a las de las personas que se recuperaron de infección natural. Los anticuerpos monoclonales provocados por la vacuna neutralizan de manera potente el SARS CoV-2, y se dirigen a varios epítomos diferentes de RBD en común con mAbs aislados de donantes infectados. Sin embargo, la neutralización para 14 de los 17 mAbs más potentes probados fue reducido o abolido por mutaciones **K417N, E484K o N501Y**. La actividad contra **variantes del SARS-CoV-2 que codifican E484K o N501Y o el K417N: E484K: la combinación N501Y** se redujo en un pequeño pero significativo margen. Estos resultados sugieren que los anticuerpos monoclonales en uso clínico deben probarse frente a variantes de reciente aparición, y es posible que las vacunas mRNA deba actualizarse periódicamente para evitar posibles pérdidas de eficacia clínica(32).

Shen X y cols midieron la actividad neutralizante frente a la variante SARS-CoV-2 **B.1.429** (California) y **B.1.351** (Sudáfrica) de muestras de suero obtenido de 14 personas convalecientes y de 49 beneficiarios de **ARNm-1273** (n=26) o vacuna de nanopartículas de proteínas **NVX-CoV2373** (n=23). Se observó que en comparación con la variante **D614G, B.1.429** era aproximadamente 2 a 3 veces menos sensible a la neutralización por suero convaleciente y por muestras de suero obtenidas de personas vacunadas. La variante B.1.351 fue aproximadamente de 9 a 14 veces menos sensibles a la neutralización. Los ensayos de neutralización con pseudovirus: B.1.429 fue neutralizado por suero de convalecencia y por vacunado suero. La media geométrica de los títulos de ID50 frente a B.1.429 fue de 3,1 veces (1.4-8.8) más bajos que aquellos contra D614G para suero convaleciente y fueron 2.0 y 2.5 veces (0.7-8.6) más bajos que contra D614G para suero de personas que habían recibido vacunas para **mRNA-1273 y NVX-CoV2373**, respectivamente. El título de la media geométrica ID50 frente a B.1.351 fue 13,1 veces menor que contra D614G para suero convaleciente y 9,7 veces y 14,5 veces menor que contra D614G para suero de personas que habían recibido las vacunas mRNA-1273 y NVX-CoV2373, respectivamente. Estos resultados sugieren que los anticuerpos neutralizantes provocados por la vacuna probablemente sigan siendo eficaz contra la variante B.1.429. La magnitud de resistencia observada con la variante B.1.351 es de mayor preocupación con respecto a las vacunas actuales(33).

En el análisis de 800 participantes en el ensayo de fase III de Pfizer / BioNTech, anunciado por las empresas el 1 de abril de 2021, muestra nueve casos de COVID-19 en el grupo placebo, seis de los cuales se debieron a B.1.351 y ninguno en el grupo de la vacuna, lo que sugiere una eficacia de la vacuna del 100% (IC del 95%: 53,5-100,0)

Dejnirattisai y cols realizaron una prueba de neutralización de reducción de placa al 50% (PRNT50) utilizando 20 muestras de suero que se habían obtenido de 15 participantes en el ensayo pivotal tomadas a las semanas 1,2; 2 o 4 después de la administración de la segunda dosis con 30 µg de **BNT162b2** (que ocurrió 3 semanas después la primera inmunización). Todas las muestras de suero neutralizaron eficientemente para la variante **USA-WA1 / 2020**. Casi todos lo hicieron con títulos superiores a 1:40. Títulos neutralizantes medios geométricos contra los virus **USA-WA1/2020, B.1.1.7-pico, P.1-pico, B.1.351-pico, B.1.351-Δ242-244 + D614G y B.1.351-RBD + D614G** fueron 532, 663, 437, 194, 485 y 331, respectivamente. Por lo tanto, en comparación con la neutralización de USA-WA1 / 2020, la neutralización de los virus B.1.1.7-spike y P.1-spike fue aproximadamente equivalente, y la neutralización del virus B.1.351-spike fue robusta, pero menor. Los datos también son consistentes con títulos de neutralización más bajos contra el virus con el conjunto completo de

mutaciones de pico **B.1.351** que contra virus con cualquier subconjunto de mutaciones. Los hallazgos también sugieren que las mutaciones que resultan en sustituciones de aminoácidos K417N, E484K y N501Y en el sitio de unión al receptor tienen un efecto mayor sobre la neutralización que la delección 242-244 que afecta el dominio N-terminal de la proteína de pico (preprint) (34).

Parry y cols determinaron la respuesta serológica y celular de la proteína del pico en 100 personas de 80 a 96 años a la 2 semana después de la segunda dosis con la vacuna de **BNT162b2**. Se observaron respuestas de anticuerpos en todos los donantes con títulos altos en el 98%. Las respuestas inmunitarias celulares específicas de picos fueron detectables en solo el 63% y se correlacionaron con la respuesta humoral. La infección previa por SARS-CoV-2 aumentó sustancialmente las respuestas de anticuerpos después de una vacuna y las respuestas de anticuerpos y celulares se mantuvieron 28 y 3 veces más altas, respectivamente, después de la segunda dosis. Los sueros posteriores a la vacuna mediaron una fuerte neutralización de la infección de Victoria viva (prototipo similar a Wuhan) y, aunque los títulos de neutralización se redujeron 14 veces contra la variante **P.1** descubierta por primera vez en Brasil, siguieron siendo en gran medida efectivos. Estos datos demuestran que la plataforma de la vacuna de ARNm ofrece una fuerte inmunidad humoral en personas hasta 96 años y conserva una amplia eficacia contra la variante de preocupación **P.1**. (preprint)(35)

Según el reporte realizado por Abu-Raddad y cols, donde informan que Qatar lanzó una campaña de inmunización masiva con la vacuna **BNT162b2** el 21 de diciembre de 2020. Al 31 de marzo de 2021, un total de 385,853 personas habían recibido al menos una dosis de vacuna y 265,410 habían completado las dos dosis. El aumento de la vacunación se produjo cuando Qatar estaba experimentando su segundo y tercer pico de infección por SARS-CoV-2, que se desencadenó por la expansión de la variante **B.1.1.7** (a partir de mediados de enero de 2021), y la variante **B.1.351** (a partir de mediados de febrero de 2021). El pico por B.1.1.7 alcanzó su punto máximo durante la primera semana de marzo, y la rápida expansión de B.1.351 comenzó a mediados de marzo y continúa hasta el día de hoy. La secuenciación del genoma viral realizada del 23 de febrero al 18 de marzo indicó que el 50,0% de los casos de Covid-19 en Qatar fueron causados por B.1.351 y el 44,5% fueron causados por B.1.1.7. Casi todos los casos en los que se secuenció el virus después del 7 de marzo fueron causados por B.1.351 o B.1.1.7. La efectividad de la vacuna se estimó con un diseño de estudio de casos y controles con prueba negativa, un diseño preferido para evaluar la efectividad de la vacuna contra la influenza. Una fortaleza clave de este diseño es la capacidad de controlar el sesgo que puede resultar de las diferencias en el comportamiento de búsqueda de atención médica entre personas vacunadas y no vacunadas. La efectividad estimada de la vacuna contra cualquier infección documentada con la variante B.1.1.7 fue del 89,5% (IC del 95%, 85,9 a 92,3) a los 14 días o más después de la segunda dosis. La efectividad contra cualquier infección documentada con la variante B.1.351 fue del 75,0% (IC del 95%, 70,5 a 78,9). La efectividad de la vacuna contra enfermedades graves, críticas o mortales debidas a la infección por cualquier SARS-CoV-2 (con las variantes B.1.1.7 y B.1.351 predominantes en Qatar) fue muy alta, del 97,4% (IC del 95%, 92,2 a 99,5). Los análisis de sensibilidad confirmaron estos resultados. La efectividad de la vacuna también se evaluó con el uso de un diseño de estudio de cohorte comparando la incidencia de infección entre las personas vacunadas con la incidencia en la cohorte nacional de personas con anticuerpos negativos. La efectividad se estimó en 87,0% (IC del 95%, 81,8 a 90,7) frente a la variante B.1.1.7 y 72,1% (IC95%, 66,4 a 76,8) frente a la variante B.1.351, hallazgos que confirman los resultados informados anteriormente. La vacuna BNT162b2 fue efectiva contra infecciones y enfermedades en la población de Qatar, a pesar de que las variantes B.1.1.7 y B.1.351 predominaban en el país; sin embargo, la efectividad de la vacuna contra la variante B.1.351 fue aproximadamente 20 puntos porcentuales menor que la efectividad (> 90%) reportada en el ensayo clínico y en condiciones del mundo real en Israel y Estados Unidos. En Qatar, al 31 de marzo, se han registrado infecciones irruptivas en 6689 personas que habían recibido una dosis de la vacuna y en 1616 personas que habían recibido dos dosis. También se han registrado siete muertes por Covid-19 entre las personas

vacunadas: cinco después de la primera dosis y dos después de la segunda dosis. Sin embargo, la protección reducida frente a la infección con la variante B.1.351 no pareció traducirse en una protección deficiente frente a las formas más graves de infección (es decir, aquellas que resultan en hospitalización o muerte), que fue robusta, superior al 90%(36).

Un estudio observacional realizado por PHE, publicado como preimpresión el 24 de mayo de 2021, que incluyó a 1.054 personas confirmadas con la variante **B.1.617.2**, sugirió que la vacuna **Pfizer / BioNTech** tiene una eficacia del 87,9% (IC del 95% 78,2-93,2) contra la enfermedad sintomática de la variante **B.1.617.2** 2 semanas después de la segunda dosis, en comparación con el 93,4% (IC 95% 90,4-95,5) frente a la variante **B.1.1.7**. La eficacia de la vacuna después de una dosis fue del 33,2% (8,3 a 51,4) frente a la variante **B.1.617.2** en comparación con el 49,2% (IC del 95%: 42,6 a 55,0) frente a la variante **B.1.1.7**(37).

Wall E, y cols en un estudio que determinó los títulos de anticuerpos neutralizantes de sueros de 250 participantes después de dos dosis, (mediana de edad 42 años [IQR 33-52]) para una dosis (n = 149; tiempo medio después de la primera dosis = 30 días [IQR 23-38]) o dos dosis (n = 159; tiempo medio después de la segunda dosis = 28 días [IQR 21-37]) de BNT162b2 (Pfizer –BioNTech) contra cinco cepas de SARS-CoV-2: una cepa con la secuencia de picos original (tipo salvaje); una cepa con una mutación Asp614Gly aislada durante la primera ola de infección en el Reino Unido, en 2020 (D614G); y B.1.617.2, B.1.351 (detectado por primera vez en Sudáfrica a finales de 2020) y B.1.1.7. Los resultados de este estudio sugieren que los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la variante **B.1.617.2** se reducen 5,8 veces en comparación con el virus de tipo salvaje, neutralizando el virus en algún grado(38).

✓ Vacuna mRNA-1273

Wu y cols ensayaron la actividad neutralizante contra el virus de la estomatitis vesicular recombinante (rVSV) basado en el SARS-CoV-2 (un modelo basado en pseudovirus) en muestras de suero obtenidas de ocho participantes en el ensayo de fase I de la vacuna **mRNA-1273**. Las muestras se obtuvieron 1 semana después de que los participantes hubieran recibido la segunda dosis de la vacuna **mRNA-1273**. Probaron pseudovirus que llevan las proteínas de pico del aislado original de Wuhan-Hu-1, la variante **D614G y B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.427 B.1.429, B.1.1.7 + E484K y otras variantes (20E [EU1], 20A.EU2, N439K-D614G** y la variante del grupo 5 de visones que se identificó por primera vez en Dinamarca). Tanto el panel completo de mutaciones en S como un subconjunto de mutaciones que afectan la región del dominio de unión al receptor (RBD) de la variante B.1.1.7 no tuvieron un efecto significativo sobre la neutralización por suero obtenido de participantes que habían recibido la vacuna mRNA-1273 en el ensayo de fase I. Por el contrario, se observó una disminución en los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la variante P.1, la variante B.1.427/B.1.429 (versiones 1 y 2), la variante B.1.1.7 + E484K y la B.1.351, así como un subconjunto de sus mutaciones en el RBD. Se detectaron reducciones por un factor entre 2,3 y 6,4 en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra este panel de variantes. El mayor efecto sobre la neutralización, la reducción en un factor de 6,4 se midió frente a la variante B.1.35. Sin embargo, la media geométrica del título neutralizante contra B.1.351 fue 1: 290, y todas las muestras de suero neutralizaron completamente el pseudovirus rVSV, aunque, en diluciones relativamente bajas. El efecto de la mutación E484K se observó comparando la actividad neutralizante frente a la variante **B.1.1.7** con la actividad neutralizante frente a la variante **B.1.1.7 + E484K**, encontrando una reducción significativa en los títulos neutralizantes cuando estaba presente la mutación E484K. Usando tanto rVSV como ensayos de neutralización lentiviral, se observó una tendencia similar en muestras de suero obtenidas de monos macacos. El ensayo de neutralización de pseudovirus basado en rVSV también se utilizó para evaluar la

actividad neutralizante del suero obtenido de participantes que habían recibido la vacuna mRNA-1273 en el ensayo de fase I contra la proteína de pico de longitud completa de la cepa dominante en 2020 (D614G), así como frente a las variantes 20E (EU1), 20A.EU2, N439K-D614G y mink clúster 5. Observamos niveles de neutralización contra estas variantes que eran similares a los del aislado de Wuhan-Hu-1 (D614). La protección conferida por la vacuna **mRNA-1273** contra las variantes **P.1, B.1.427/B.1.429 y B.1.351** aún está por determinar(39).

✓ Vacuna ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222)

Emery K.R.W y cols, a través de un análisis post-hoc de la eficacia de la vacuna de vector adenoviral, **ChAdOx1nCoV-19 (AZD1222)**, contra esta variante, en voluntarios (≥ 18 años), inscritos durante el ensayo en la fase II/II en el Reino Unido que reciben aleatoriamente la vacuna ChAdOx1nCoV-19 o una vacuna antimeningocócica conjugada (MenACWY). Se realizaron hisopados nasofaríngeos y se analizaron mediante la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para secuenciar el SARS-CoV-2 en las muestras positivas. Evaluaron las respuestas de anticuerpos neutralizantes contra B.1.1.7 linaje y un linaje canónico no B.1.1.7. Del total de 8534 participantes, 6636 (78%) se encontraban entre los 18 a 55 años y 5065 (59%) eran mujeres. Un total de 520 participantes desarrollaron infección por SARS-CoV-2. Se obtuvieron 1466 muestras de nariz y garganta positivas para NAAT durante el ensayo. De estos, 401 hisopos de 311 participantes se secuenciaron de forma exitosa. La actividad de anticuerpos neutralizantes del virus inducida por la vacuna fue menor contra la variante B.1.1.7 que contra la Linaje Victoria (proporción media geométrica 8.9, IC del 95%: 7.2–11.0). La eficacia clínica de la vacuna contra la infección sintomática positiva determinada por NAAT fue 70,4% (95% CI 43.6–84.5) para B.1.1.7 y 81.5% (67.9–89.4) para linajes no B.1.1.7. Estos datos demuestran que ChAdOx1 nCoV-19 mostró una actividad de neutralización reducida contra el Variante B.1.1.7 en comparación con una variante no B.1.1.7 in vitro, pero la vacuna mostró eficacia contra la variante B.1.1.7 del SARS-CoV-2(40)

Madhi S.A y cols, evaluaron la eficacia de **ChAdOx1 nCoV-19** contra la variante **B.1.351 (501Y.V2)** identificada por primera vez en Sudáfrica. En el ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado llevado a cabo en Sudáfrica en participantes entre los 18 a 65 años. la intervención consistió en dos dosis de vacuna con 5×10^{10} partículas virales o placebo (solución de cloruro de sodio al 0,9%) con un intervalo en la aplicación de 21 a 35 días. Muestras de suero obtenidas de 25 participantes después de la segunda dosis fueron analizadas mediante ensayos de neutralización de pseudovirus y virus vivos contra el virus D614G original y la variante B.1.351. En total 2026 adultos sin VIH fueron incluidos (mediana de edad, 30 años); 1010 y 1011 participantes recibieron al menos una dosis de placebo o vacuna, respectivamente. Ensayos de neutralización de pseudovirus y virus vivos mostraron mayor resistencia a la variante B.1.351 en muestras de suero obtenido de los receptores de la vacuna que en las muestras de los participantes que recibieron placebo. En el análisis del criterio de valoración principal, Covid-19 leve a moderado desarrollado en 23 de 717 receptores de placebo (3,2%) y en 19 de 750 receptores de la vacuna (2,5%), para una eficacia del 21,9% (IC 95%, -49,9 a 59,8). Entre los 42 participantes con Covid-19, 39 casos (92,9%) fueron causado por la variante B.1.351; eficacia de la vacuna contra esta variante, analizado como criterio de valoración secundario, fue del 10,4% (IC95%, -76,8 a 54,8). De acuerdo con estos datos régimen de dos dosis de la vacuna **ChAdOx1 nCoV-19** no mostró protección contra Covid-19 leve a moderado debido a la variante B.1.351 (41)

Un estudio observacional realizado por PHE y publicado como preimpresión el 24 de mayo de 2021, que incluyó a 1.054 personas infectados con la variante **B.1.617.2**, sugirió que la vacuna **Oxford/AstraZeneca** tiene una eficacia del 59,8% (IC 95% 28,9-77,3) contra la enfermedad sintomática de dicha variante dos semanas después de la segunda dosis, en comparación con el 66,1% (IC del 95% 54,0- 75.0) contra la variante **B.1.1.7**. La eficacia de la vacuna después de una dosis fue del 32,9% (IC del 95%: 19,3-44,3) frente a la variante **B.1.617.2** en comparación con el 51,4% (IC del 95%: 47,3-55,2) de la variante **B.1.1.7**(37).

El 14 de junio de 2021, el PHE publicó un análisis actualizado que incluía 14019 casos sintomáticos infectados con la variante B.1.617.2 (Delta), de los cuales 166 fueron hospitalizado. Razones de riesgo generales de hospitalización entre los casos con **B.1.617.2 (Delta)** en vacunados en comparación con los individuos no vacunados fueron 0,37 (IC 95% 0,22-0,63) después de 1 dosis y 0,29 (IC 95% 0,11-0,72) después de 2 dosis de cualquier vacuna. Esto en comparación con 0,44 (IC 95% 0,28-0,70) y 0,64 (IC 95% 0,24-1,72) con la variante **B.1.1.7 (Alpha)**. La efectividad de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra la hospitalización por la variante B.1.617.2 (Delta) es del 71% (IC del 95%: 51- 83) después de una dosis y 92% (IC 95% 75-97) después de dos dosis(42).

Sheikh y cols publicaron el 14 de junio de 2021 los resultados de un estudio llevado a cabo en Escocia como carta de investigación en The Lancet, incluyó 19.543 casos (7.723 con la variante B.1.617.2 Delta), de los cuales 377 fueron ingresados en el hospital (134 con la variante B.1.617.2 Delta). La vacuna ofreció una protección del 60% (IC del 95%: 53-66) contra la variante Delta y del 73% (IC del 95%: 66-78) contra la variante B.1.1.7 (Alpha)(43).

✓ Vacuna Ad26.COV2.S

Los datos del ensayo de fase III sugieren que la eficacia de la vacuna **Ad26.COV2.S** es del 68,1% (IC del 95%: 48,8; 80,7) contra la enfermedad moderada a grave / crítica y del 87,6% (IC del 95%: 7,8; 99,7) contra la enfermedad grave / crítica, aunque se detectó P1 en el 30,6% de las secuencias y P2 se detectó en el 69,4% de las secuencias. Para la variante **B.1.351** la eficacia de la vacuna es del 64,0% (IC del 95%: 41,2 a 78,7) contra la enfermedad moderada a grave / crítica y del 81,7% (IC del 95%: 46,2 a 95,4) contra la enfermedad grave / crítica(24).

Corchado-García y cols compararon la tasa de infección de 2,195 personas que recibieron una dosis única de la vacuna **Ad26.COV2.S** de Johnson & Johnson (J&J) con la tasa de infección de 21,950 personas no vacunadas emparejada entre el 27 de febrero y el 14 de abril de 2021, cuando **B.1.1.7** era la variante predominante en circulación. De los 1.779 individuos vacunados con al menos dos semanas de seguimiento, solo 3 (0.17%) dieron positivo para SARS-CoV-2 15 días o más después de la vacunación en comparación con 128 de 17.744 (0.72%) individuos no vacunados (tasa de reducción de 4.34 veces). Esto corresponde a una efectividad de la vacuna del 76,7% (IC del 95%: 30,3-95,3%) para prevenir la infección por SARS-CoV-2 que comienza al menos dos semanas después de la vacunación (preprint)(44).

Eficacia de una dosis

Vacuna Pfizer-BioNTech: Polack y Cols en la publicación realizada el 31 de diciembre informaron una eficacia de la vacuna del 52,4% (39/21669 grupo vacuna vs 82/21686 grupo placebo; IC95% 29,5-68,4) después de la primera dosis hasta antes de la segunda dosis(13), pero en su cálculo, incluyeron datos que se recopilaron

durante las primeras 2 semanas después de la primera dosis, cuando la inmunidad aún habría estado aumentada. Por tanto, Skowronski y cols analizaron nuevamente los datos a partir de los documentos presentados a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para esta vacuna y derivar la eficacia de la vacuna comenzando desde 2 semanas después de la primera dosis hasta antes de la segunda dosis. Este análisis encontró que Incluso antes de la segunda dosis, la vacuna Pfizer-BioNTech fue altamente eficaz, con una eficacia de la vacuna del 92,6% (2/21669 grupo vacuna vs 27/21686 grupo placebo; IC 95% 69,0-98.3), un hallazgo similar a la eficacia de la primera dosis del 92,1% reportada para la vacuna mRNA-1273 (Moderna)(45).

En un análisis independiente de los datos del ensayo el ensayo fase III realizado por Public Health England, reportó que la eficacia de una dosis única para los intervalos 15-21, 22-28 y 15-28 días después de la primera dosis fue del 90% a partir de 2 semana después de la primera dosis (utilizando como denominador los datos del día 21).(46).

Vacuna Moderna: Se realizaron análisis adicionales del ensayo Fase III para evaluar la eficacia contra COVID-19 después de una dosis de la vacuna mRNA1273, en los participantes del grupo MITT ("intención de tratar modificada") que solo recibieron una dosis de la vacuna en el momento del análisis intermedio, la eficacia después de una dosis fue del 80,2% (IC del 95%: 55,2%, a 92,5%). Estos participantes tuvieron una mediana de seguimiento de 28 días (rango: 1 a 108 días). La pequeña muestra no aleatoria y la mediana de tiempo de seguimiento fue corto, lo que limita la interpretación de estos resultados. Parece haber cierta protección contra la enfermedad COVID-19 después de una dosis; sin embargo, estos datos no proporcionan suficiente información sobre la protección a más largo plazo, es decir, más allá de los 28 días después de una dosis única(46).

Vacuna Oxford-AstraZeneca: La protección contra el COVID-19 sintomático primario con una vacuna de dosis estándar única se modeló frente al tiempo desde la primera dosis. Los resultados no mostraron evidencia de disminución de la protección en los primeros 3 meses después de la vacunación. Una sola dosis estándar de vacuna proporcionó protección contra el COVID-19 sintomático primario en los primeros 90 días con una eficacia del 76.0% (IC del 95%: 59.3 a 85.9), pero no fue eficaz contra la infección asintomática durante el mismo período (eficacia de la vacuna -17.2% [-248.6 a 60.6]). La eficacia de una sola dosis estándar contra cualquier infección positiva a NAAT fue de 63,9% (46.0 a 75.9) de 22 a 90 días, lo que sugiere la posibilidad de una reducción sustancial de la transmisión, aunque estos resultados son exploratorios y requieren mayor investigación(22).

Información de la MHRA para profesionales de la salud sobre la vacuna COVID-19 AstraZeneca afirma que la eficacia de la vacuna desde el día 22 posterior a la primera dosis fue del 73.0% (IC del 95%: 48,79; 85,76 [Vacuna COVID-19 AstraZeneca 12/7,998 vs control 44/ 7,982]), estos datos se evaluaron a través de en un análisis exploratorio e incluyó a participantes que habían recibido una dosis, donde los participantes fueron censurados del análisis en el momento más temprano en el que recibieron una segunda dosis o 12 semanas después de la primera dosis(46)

Inmunogenicidad

Doria-Rose N. y cols, evaluaron la persistencia de anticuerpos hasta 6 meses después la segunda dosis de la vacuna **mRNA 1273** para Covid-19. Se analizaron anticuerpos neutralizantes y de unión provocados por

ARNm1273 en 33 participantes adultos 180 días después de la segunda dosis de 100 µg (día 209). Los anticuerpos de unión a la proteína S tenían títulos de punto final de media geométrica de 92,451 (95% [IC], 57,148 a 149,562) en participantes de 18 a 55 años, 62,424 (IC del 95%, 36,765 a 105,990) en los 56 a 70 años, y 49,373 (IC del 95%, 25,171 a 96,849) en aquellos de 71 años o más. Todos los participantes tenían actividad de neutralización detectable, con ID50 GMT de 406 (IC del 95%, 286 a 578), 171 (IC del 95%, 95 a 307) y 131 (IC del 95%, 69 a 251) según la edad. La vida media estimada de los anticuerpos de unión después del día 43 para todos los participantes oscilaron entre 52 y 109 días dependiendo del uso del método para la evaluación. Estimaciones de la vida media del anticuerpo neutralizante fue entre 68 y 202 días. Los anticuerpos provocados por el ARNm-1273 persistieron durante 6 meses después de la segunda dosis, según lo detectado por ensayos de tres pruebas serológicas distintas. Estos datos muestran la persistencia de anticuerpos y, por lo tanto, respaldan el uso de esta vacuna para hacer frente a la pandemia Covid-19(47).

El ensayo clínico fase I/II de la **vacuna de la Universidad de Oxford** incluyó(48) 1,077 participantes sanos, que fueron asignados aleatoriamente al grupo de vacuna **ChAdOx1 nCoV-19** o al de vacuna de control, con excepción de los participantes que se inscribieron al grupo de refuerzo. En el grupo ChAdOx1 nCoV-19, los anticuerpos contra la proteína de pico del SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo el día 28 (mediana de 157 unidades ELISA (UE), IQR 96-317; n = 127) y permanecieron elevados hasta el día 56 (119 UE, 70 –203; n = 43) en los participantes que recibieron solo una dosis, y aumentó a una mediana de 639 UE (360–792) el día 56 en los diez participantes que recibieron una dosis de refuerzo. La fatiga y dolor de cabeza fueron reacciones frecuentes entre participantes del grupo de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, también se reportó dolor muscular, malestar, escalofrío y sensación de fiebre.

Para la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, se han realizado varios reportes a partir de la fase I/II discriminando los desenlaces primarios de los secundarios. Para la fase I/II el ensayo clínico incluyó 88 participantes sanos entre 18 y 55 años, aleatorizados para recibir dosis única de la vacuna (5×10^{10} partículas virales de ChAdOx1 nCoV-19) o la vacuna de control. Se realizó seguimiento en los días 7, 14, 28 y 56 posteriores a la vacunación. Los anticuerpos IgM e IgA aumentaron, alcanzando un nivel máximo el día 14 y 28, respectivamente. También se encontró IgE similar a la de pacientes convalecientes de SARS-CoV-2. La IgG aumento entre el día 28 y 56 después de la vacuna ($p < 0.001$)(49)

Otro reporte de resultados preliminares de la fase I/II del ensayo clínico de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 de la Universidad de Oxford, incluyó 52 participantes entre 18 y 55 años con dosis estándar inicial para ser asignados a un refuerzo con dosis baja o dosis estándar de la vacuna, dentro de 56 días posteriores a la primera dosis. No hubo diferencia en los títulos de IgG a los 14 días después de la segunda dosis, entre los que recibieron el refuerzo a los 28 días (título medio geométrico (GMT): 35990; intervalo de confianza (IC) del 95%: 24,408-53,068)(50)

En el reporte preliminar del ensayo clínico fase II/III sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de la Universidad de Oxford-AstraZeneca(51), se incluyeron 560 adultos (18 años o más) sanos (sin comorbilidades, o no controladas) de centros clínicos de Reino Unido, aleatorizados a una dosis baja de vacuna (2.2×10^{10} partículas víricas), a dosis estándar ($3.5-6.5 \times 10^{10}$ partículas víricas) y al grupo comparador con vacuna de control. Los grupos fueron estratificados por edad. No se reportó diferencia entre los anticuerpos IgG el día 28 posterior a la vacunación entre los grupos de dosis baja y dosis estándar, aunque disminuyeron con la edad. Hallazgos similares se reportaron para títulos de anticuerpos IgG, posterior a la vacuna de refuerzo, con excepción que no variaban con la edad. Tampoco hubo diferencia en anticuerpos anti-RBD. Los títulos de anticuerpos fueron más altos en el día 42 en los participantes que recibieron vacuna de refuerzo, sin embargo,

no hubo diferencias por grupos de edad. Para casi todos los participantes, los títulos de anticuerpos neutralizantes se reportaron al día 14 después de la vacuna de refuerzo (<99%).

Vacuna Ad26COVS de Janssen: En el reporte intermedio de las fases I/IIa, donde asignaron aleatoriamente a adultos sanos entre las edades de 18 y 55 años (cohorte 1, incluidos cohortes 1a y 1b) que incluyó un total de 402 participantes y a los de 65 años o más (cohorte 3) con 403 participantes para recibir el Ad26.COVS2. Vacuna S a una dosis de 5×10^{10} partículas virales (dosis baja) o 1×10^{11} partículas virales (dosis alta) por mililitro o placebo en un esquema de dosis única o dos dosis(52). Los datos de inmunogenicidad para este análisis intermedio no fueron cegados según el nivel de dosis. Se detectaron títulos de anticuerpos neutralizantes contra virus de tipo salvaje en el 90% o más de todos los participantes el día 29 después de la primera dosis de vacuna (título medio geométrico [GMT], 224 a 354), independientemente de la dosis de vacuna o del grupo de edad, y se alcanzó 100% para el día 57 con un aumento adicional en los títulos (GMT, 288 a 488) en la cohorte 1a. Los títulos permanecieron estables hasta al menos el día 71. Una segunda dosis proporcionó un aumento en el título en un factor de 2,6 a 2,9 (GMT, 827 a 1266). Las respuestas de anticuerpos de unión a picos fueron similares a las respuestas de anticuerpos neutralizantes. El día 15, se detectaron respuestas de células T CD4 + en 76 a 83% de los participantes en la cohorte 1 y en 60 a 67% de los de la cohorte 3, con una clara inclinación hacia las células T auxiliares tipo 1. Las respuestas de las células T CD8 + fueron sólidas en general, pero menores en la cohorte 3(52)

Vacuna CoV2 preS dTM (Sanofi-Pasteur): resultados provisionales de inmunogenicidad del primer estudio de la vacuna CoV2 preS dTM con dos adyuvantes de diferentes formulaciones. Este estudio de fase 1-2, aleatorizado, doble ciego en pacientes sanos con SARS-CoV-2- adultos seronegativos en diez centros de investigación clínica de EE. UU, estratificados por edad (18 a 49 años y ≥ 50 años. Una dosis (el día 1) o dos dosis (los días 1 y 22) de placebo o vacuna candidata, que contiene antígeno de dosis baja (dosis efectiva 1.3 μg) o dosis alta (2.6 μg) con adyuvante AF03 (Sanofi Pasteur) o AS03 (GlaxoSmithKline) o antígeno de dosis alta sin adyuvante (18-49 años solamente). El desenlace de inmunogenicidad fue evaluado con anticuerpos neutralizantes del SARS-COV-2 en los días 1, 22 y 36. Los títulos de Nab analizados en 326 (74%) de 441 participantes (235 [79%] de 299 de 18 a 49 años y 91 [64%] de 142 de ≥ 50 años). Una sola dosis de vacuna no generó títulos de anticuerpos neutralizantes por encima de los niveles de placebo en cualquier grupo en los días 22 o 36. Entre los participantes de 18 a 49 años, los títulos de anticuerpos neutralizantes después de dos dosis de vacuna fueron 13.1 (95% CI 6.40–26.9) en la dosis baja más grupo AF03, 20.5 (13.1–32.1) en el grupo de dosis baja más AS03, 43.2 (20.6–90.4) en el grupo de dosis alta más AF03, 75.1 (50.5–112.0) en el grupo de dosis alta más AS03, 5.00 (no calculado, NT) en el grupo de dosis alta sin adyuvante y 5.00 (NT) en el grupo de placebo. Entre los participantes de 50 años o más, anticuerpos neutralizantes los títulos después de dos dosis de vacuna fueron 8.62 (1.90–39.0) en la dosis baja más grupo AF03, 12.9 (7.09–23.4) en el grupo de dosis baja más AS03, $12 \cdot 3$ (4 .35–35.0) en el grupo de dosis alta más AF03, $52 \cdot 3$ (25.3–108.0) en el grupo de dosis alta más AS03 y 5.00 (NT) en el grupo de placebo(53).

Eventos adversos

Vacuna Pfizer-BioNTech: El número de eventos adversos graves fue comparable entre el grupo de la vacuna y el grupo de placebo en los dos estudios (Fase II / III: grupo intervención: 126/21621, 0,6% frente al grupo placebo:111/21631, 0,5%; Fase II: grupo intervención 1/24, 4,2% vs grupo placebo 0/18, 0,0%)(54)

Vacuna Moderna: El número de eventos adversos graves fue comparable entre el grupo de la vacuna y el grupo de placebo (RR: 0,96; IC del 95%: 0,77 a 1,20)(15,16), adicionalmente, según los resultados publicados el

30 de diciembre de 2020 los eventos adversos sistémicos se presentaron más en el grupo de intervención tanto en la primera (54.9% vs 42.2%) como en la segunda dosis (79.4% vs 36.5%), asimismo la severidad de los eventos adversos aumentó en la segunda dosis con una proporción de 38.1% de eventos grado 2 y 15.8% grado 3 con una duración media de 2.6 y 3.1 días después de la primera y segunda dosis respectivamente, la frecuencia de eventos adversos serios fue de 0.6% en ambos grupos(17).

Vacuna de Oxford-AstraZeneca: En el reporte de la fase I/II, se encontró que las reacciones sistémicas adversas moderadas a graves dentro de los 7 días siguientes a la vacuna fue más frecuente con la primera dosis (moderada: 51.9%, grave: 19.2%) que con el refuerzo (moderada: 19.2%, graves: 3.8%) (50). El reporte preliminar del ensayo clínico fase II/III (26 octubre de 2020), reportó 13 eventos adversos graves no asociados a la vacuna, que se presentaron en todos los grupos(51).

En la publicación del 19 de febrero 2021 reportaron que no hubo ingresos hospitalarios por COVID-19 en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 después del período inicial de exclusión de 21 días, y 15 días en el grupo control. Se presentaron eventos adversos graves en 108 (0,9%) de 12282 participantes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 127 (1,1%) de 11962 participantes en el grupo de control(22).

Vacuna Ad26COVS de Janssen: En el reporte de la fase I/II, se encontró que después de la administración de la primera dosis de la vacuna en 805 participantes en las cohortes 1 (n=402) y cohorte3 (n=403) y después de la segunda dosis en la cohorte 1, los eventos adversos solicitados más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza, mialgia y dolor en el lugar de la inyección. El evento adverso sistémico más frecuente fue fiebre. Los eventos adversos sistémicos fueron menos comunes en la cohorte 3 que en la cohorte 1 y en los que recibieron la dosis baja de la vacuna que en los que recibieron la dosis alta. En las dos cohortes, los eventos adversos locales solicitados fueron principalmente de grado 1 o 2; el evento más frecuente fue el dolor en el lugar de la inyección. En la cohorte 1, se informaron eventos adversos locales solicitados en 103 de 162 receptores de dosis bajas (64%), en 123 de 158 receptores de dosis altas (78%) y en 7 de 82 receptores de placebo (9%). En la cohorte 3, se informaron eventos adversos locales solicitados en 66 de 161 receptores de dosis bajas (41%), en 68 de 161 receptores de dosis altas (42%) y en 11 de 81 receptores de placebo (14%)(52)

En el informe publicado de la fase I/II fueron reportados cinco eventos adversos graves: un caso de hipotensión que el investigador consideró no relacionado con la vacuna debido a un historial de hipotensión recurrente; un caso de nefrolitiasis bilateral en un participante con antecedentes de cálculos renales (no relacionados); un caso de neumonía por legionella (no relacionado); un empeoramiento de la esclerosis múltiple, que había permanecido sin diagnosticar durante aproximadamente 8 a 10 años sobre la base de los hallazgos de la resonancia magnética (no relacionado); y un caso de fiebre que resultó en hospitalización por sospecha de Covid-19. En el último caso, el participante se recuperó en 12 horas y, posteriormente, el investigador consideró que la fiebre estaba relacionada con la vacuna(52)

En cuanto a la evaluación de los eventos adversos en la fase III, indican que una dosis única de la vacuna candidata COVID-19 de Janssen fue generalmente bien tolerada. No se presentaron casos de anafilaxia La reactogenicidad fue mayor con Ad26.COVS que con placebo, pero fue generalmente de leve a moderada y transitoria. La incidencia de eventos adversos graves se equilibró entre los dos grupos (23,24).

Vacuna Coronavac de Sinovac: En un estudio fase I/II que evaluó la seguridad e inmunogenicidad en participantes saludables ≥ 60 años de la vacuna Coronavac de sinovac, en la fase I se inscribieron 72 participantes (24 en cada grupo de intervención y 24 en el grupo de placebo; edad media 65.8 años [DE 4.8]), y

en la fase II se inscribieron 350 participantes (100 en cada grupo de intervención y 50 en el grupo de placebo; edad media 66.6 años [DE 4.7] en 349 participantes). En las poblaciones de seguridad de ambas fases, cualquier reacción adversa dentro de los 28 días posteriores a la inyección ocurrió en 20 (20%) de 100 participantes en el grupo de 1.5 µg, 25 (20%) de 125 en el grupo de 3 µg, 27 (22 %) de 123 en el grupo de 6 µg y 15 (21%) de 73 en el grupo de placebo. Todas las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y el dolor en el lugar de la inyección (39 [9%] de 421 participantes) fue el evento informado con mayor frecuencia (55)

En otro estudio fase I/II de la vacuna Coronavac de Sinovac, se inscribieron 144 participantes se en la fase I, y 600 participantes en el ensayo de fase II. Al menos 743 participantes recibieron una dosis de la vacuna CoronaVac (n = 143 para la fase I y n=600 para la fase II; población de seguridad). En el ensayo de fase I, la incidencia de reacciones adversas para la cohorte de los días 0 y 14 fue de siete (29%) de 24 participantes en el grupo de 3 µg, nueve (38%) de 24 en el grupo de 6 µg y dos (8 %) de 24 en el grupo de placebo, y para la cohorte de los días 0 y 28 fue de tres (13%) de 24 en el grupo de 3 µg, cuatro (17%) de 24 en el grupo de 6 µg y tres (13%) de 23 en el grupo placebo. El síntoma más común fue el dolor en el lugar de la inyección, que fue informado por cuatro (17%) participantes en el grupo de 3 µg, cinco (21%) en el grupo de 6 µg y uno (4%) en el grupo de placebo en los días 0 y 14 cohorte de vacunación y tres (13%) en el grupo de 3 µg, tres (13%) en el grupo de 6 µg y tres (13%) en el grupo de placebo en la cohorte de vacunación de los días 0 y 28(56).

La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve (grado 1) y los participantes se recuperaron en 48 h. Solo se notificó un caso de hipersensibilidad aguda con manifestación de urticaria 48 h después de la primera dosis del fármaco del estudio en el grupo de 6 µg (uno [4%] de 24) en la cohorte de vacunación de los días 0 y 14, que se clasificó como grave y considerado posiblemente relacionado con la vacunación. El participante recibió clorfenamina y dexametasona y se recuperó en 3 días, y no se observó una reacción similar después de la segunda dosis de vacuna. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna dentro de los 28 días posteriores a la vacunación(56).

En el ensayo de fase II, la incidencia global de reacciones adversas fue 40 (33%) de 120 en el grupo de 3 µg, 42 (35%) de 120 en el grupo de 6 µg y 13 (22%) de 60 en el grupo de placebo. Grupo para la cohorte de vacunación de los días 0 y 14 y 23 (19%) de 120 en el grupo de 3 µg, 23 (19%) de 120 en el grupo de 6 µg y 11 (18%) de 60 en el grupo de placebo en los días Cohorte de vacunación 0 y 28. El síntoma más común fue el dolor en el lugar de la inyección, que se presentó en 25 (21%) de 120 participantes en el grupo de 3 µg, 31 (26%) de 120 en el grupo de 6 µg y seis (10%) de 60 en el grupo placebo para la cohorte de vacunación de los días 0 y 14, y 12 (10%) de 120 en el grupo de 3 µg, 13 (11%) de 120 en el grupo de 6 µg y seis (10%) de 60 en el grupo de placebo en la cohorte de vacunación de los días 0 y 28. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve (grado 1) y los participantes se recuperaron en 48 h. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna dentro de los 28 días posteriores a la segunda dosis de la vacuna(56)

En el ensayo fase III de la vacuna Coronavac de Sinovac conducido en Brasil, la ocurrencia de reacciones adversas solicitadas (locales y sistémicas) hasta 7 días después a la administración de la segunda dosis fue 50.8% en el grupo de adultos y 36.4% en el grupo de ≥ 60 años. La reacción más común después de la segunda dosis en ambos grupos fue dolor local en el lugar de administración de la vacuna, que ocurrió en 40. 1% en los adultos y 27.8 en los de ≥ 60 años. La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron grado 1 y 2, no ocurrieron reacciones adversas graves(25). La incidencia de reacciones adversas, que fue principalmente dolor en el lugar de administración, fue mayor en el grupo de la vacuna (77 · 1%) que en el grupo de placebo (66 · 4%). Hubo 67 eventos adversos graves informados por 64 participantes y se determinó que todos no estaban relacionados con la vacunación, incluidos dos casos fatales(26).

Para la **vacuna Sputnik V**, la mayoría de los eventos adversos notificados fueron de grado 1 (7485 [94,0%] de un total de 7966 eventos), 45 (0,3%) de 16,427 participantes en el grupo de la vacuna y 23 (0,4%) de 5435 participantes en el grupo de placebo tuvieron eventos adversos graves; ninguno se consideró asociado con la vacunación, con la confirmación del comité de seguimiento de datos independiente(28)

Vacuna CoV2 preS dTM (Sanofi-Pasteur): resultados provisionales de seguridad del primer estudio de la vacuna CoV2 preS dTM con dos adyuvantes de diferentes formulaciones. Este estudio de fase I/II, aleatorizado, doble ciego en pacientes sanos con SARS-CoV-2- adultos seronegativos en diez centros de investigación clínica de EE. UU, estratificados por edad (18 a 49 años y \geq 50 años. Una dosis (el día 1) o dos dosis (los días 1 y 22) de placebo o vacuna candidata, que contiene antígeno de dosis baja (dosis efectiva 1.3 μ g) o dosis alta (2.6 μ g) con adyuvante AF03 (Sanofi Pasteur) o AS03 (GlaxoSmithKline) o antígeno de dosis alta sin adyuvante (18-49 años solamente). Los análisis de seguridad provisionales incluyeron 439 (> 99%) de 441 al azar participantes asignados (299 de 18 a 49 años y 140 de \geq 50 años). Reacciones locales y sistémicas solicitadas de cualquier grado después de dos dosis de vacunas se informaron en el 81% (IC del 95%: 61-93; 21 de 26) de los participantes en el grupo de dosis baja más AF03, 93% (84-97; 74 de 80) en el grupo de dosis baja más grupo AS03, 89% (70-98; 23 de 26) en el grupo de dosis alta más el grupo AF03, 95% (88-99; 81 de 85) en el grupo de dosis alta más AS03, 29% (10-56; cinco de 17) en el grupo de dosis alta sin adyuvante, y el 21% (8-40; seis de 29) en el grupo placebo(53).

GSK y Sanofi anunció el 17 de mayo de 2021 que su candidata a vacuna ha demostrado fuertes respuestas inmunes en todos los grupos de personas adultas en un ensayo de fase II con 722 participantes. La seroconversión después de dos dosis estuvo entre 95% y 100%, con niveles más altos de anticuerpos neutralizantes observados en adultos más jóvenes (18 a 59 años). Después de una sola dosis, se generaron altos niveles de anticuerpos neutralizantes en participantes con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2(57).

Reactogenicidad grado \geq 3

En los reportes encontrados para la **vacuna Pfizer-BioNTech** las reacciones de grado \geq 3 fueron pocos, sin embargo, los casos que se presentaron ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de vacuna que en los de placebo(13,14).

Vacuna Moderna: El grado de reactogenicidad \geq 3 se asoció con la vacunación (RR 4,93; IC del 95%: 4,55 a 5,34). Aproximadamente el 22% de los que recibieron la vacuna y el 4% de los que recibieron placebo informaron reacciones locales o sistémicas de grado \geq 3 después de la primera o segunda dosis(15,16). Los resultados publicados más recientemente reportan una frecuencia de 1.5% de hipersensibilidad en el grupo de vacunas versus 1,1% en el grupo placebo, parálisis de Bell en 3 y 1 participante respectivamente después de los 28 días de observación inicial posteriores a la segunda dosis de la vacuna, 0.3% de los participantes en el grupo de la vacuna y 0.5% en el grupo placebo, tuvieron eventos adversos que causaron no recibir la segunda dosis (17).

En el reporte preliminar del ensayo fase I/II de la vacuna de la Universidad de Oxford, se reportó que el 28.8% de los participantes (15/52) presentó reactogenicidad sistémica con pirexia posterior a la vacunación (50).

Vacuna Ad26COVS de Janssen: En el reporte de la fase I/II, se encontró que en la cohorte 1, se notificaron eventos adversos sistémicos de grado 3 solicitados en 15 receptores de dosis bajas (9%) y en 32 receptores de dosis altas (20%); ningún receptor de placebo informó tales eventos. En la cohorte 1ª, entre los participantes entre las edades de 18 y 30 años que tuvieron uno o más eventos adversos de grado 3 solicitados, el 24% había recibido la dosis baja y el 26% había recibido la dosis alta; en los de 31 a 45 años, los porcentajes correspondientes fueron del 43% y el 14%; y en los de 46 a 55 años, los porcentajes correspondientes fueron del 3% y el 11%. En la cohorte 3, se notificaron eventos adversos sistémicos solicitados de grado 3 en 1 receptor de dosis baja (1%) y en 4 receptores de dosis alta (2%); ningún receptor de placebo informó haber tenido tales eventos(52).

En la cohorte 1, se notificó fiebre en 25 receptores de dosis bajas (15%) y en 62 receptores de dosis altas (39%); Se notificó fiebre de grado 3 (rango de temperatura, 39,0 a 40,0 ° C) en 8 receptores de dosis bajas (5%) y en 15 receptores de dosis altas (9%). En la cohorte 3, se notificó fiebre en 7 receptores de dosis bajas (4%) y en 14 receptores de dosis altas (9%); Se notificó fiebre de grado 3 en no receptores de dosis bajas y en 2 receptores de dosis altas (1%). Ningún participante del grupo placebo en ninguna de las cohortes informó tener fiebre. Todos los casos de fiebre ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la vacunación y se resolvieron en 1 o 2 días(52).

En la cohorte 1, los datos de seguridad después de la administración de la segunda dosis de vacuna estuvieron disponibles para 363 participantes. Se observaron uno o más eventos adversos solicitados en el 77% y el 80% de los participantes en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente, en comparación con el 34% y el 31% de los que recibieron placebo como segunda dosis después de la primera dosis de vacuna y en el 22% de los que recibieron placebo para ambas dosis. Se observaron eventos adversos solicitados de grado 3 o superior en el 1% de los que recibieron dosis bajas y en el 7% de los que recibieron dosis altas; los porcentajes correspondientes fueron del 1% y el 2% entre los participantes del grupo placebo que recibieron una primera dosis de vacuna y ninguno de los participantes que recibieron placebo para ambas dosis. No se notificaron fiebres de grado 3 en ningún grupo después de una segunda dosis de vacuna(52).

Mortalidad

El reporte de muertes por todas las causas fue poco frecuente, se presentaron 2 eventos en el grupo de la **vacuna Pfizer-BioNTech** y 4 en el grupo que recibió placebo (RR: 0,50; IC del 95%: 0,09, 2,73)(13,14).

En el ensayo que evaluó la **vacuna Moderna**, se presentaron 6 eventos en el grupo de la vacuna y 7 en el grupo placebo (RR: 0,86; IC del 95%: 0,29, 2,55)(15,16) y en los resultados publicados el 30 de diciembre de 2020 reportaron 3 muertes en el grupo placebo y dos en el grupo de la vacuna, ninguna relacionada con la dosis recibida o por infección por SARS-CoV 2(17).

Para la vacuna de **Oxford-AstraZeneca** se reportaron siete muertes que se consideraron no relacionadas con la vacunación (dos en el grupo ChAdOx1 nCov-19 y cinco en el grupo control), incluida una muerte relacionada con COVID-19 en un participante del grupo control(22).

En cuanto a la vacuna **Sputnik V** se informaron cuatro muertes durante el estudio (tres [$<0,1\%$] de 16 427 participantes en el grupo de vacuna y una [$<0,1\%$] de 5435 participantes en el grupo de placebo), ninguna de las cuales se consideró relacionada con la vacuna(28).

Para la vacuna **Ad26COVS de Janssen** se produjeron tres muertes en el grupo de la vacuna (ninguna fue relacionados con Covid-19) y 16 en el grupo de placebo (5 fueron relacionadas con Covid-1)(24)

Infección asintomática

Vacuna Pfizer-BioNTech: sin reporte en los estudios encontrados

Vacuna Moderna: La vacunación con una dosis se asoció con un menor riesgo de infección asintomática por SARS-CoV-2, definida en un análisis post-hoc como detección de ADN del SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el día en que se recibió la segunda dosis y no se informaron síntomas de COVID-19 entre la dosis 1 y la dosis 2 (RR: 0,37; IC del 95%: 0,20; 0,68), entre las personas que eran seronegativas al SARS-CoV-2 al inicio del estudio(15,16), adicionalmente no hubo evidencia de enfermedad respiratoria asociada a la vacuna y se observaron menos casos de COVID-19 de cualquier tipo de severidad entre los participantes del ensayo(17).

Vacuna de Oxford-AstraZeneca: La eficacia de la vacuna contra la transmisión asintomática fue del 59% en el grupo que recibió media dosis seguida de una dosis estándar (siete casos entre 1120 participantes versus 17 casos entre 1127 participantes en el grupo de control), pero solo 4% en el grupo que recibió dos dosis estándar (22 entre 2168 participantes versus 23 entre 2223 para el control) (21)

Efectividad

En un estudio retrospectivo del Centro Médico Sheba de Israel publicado en Lancet encontró que entre 7,214 empleados del hospital que recibieron su primera dosis en enero de la **vacuna Pfizer-BioNTech**, hubo una reducción del 85% en el COVID-19 sintomático dentro de los 15 a 28 días posterior a la primera dosis, con una reducción general de infecciones, incluidos los casos asintomáticos detectados mediante pruebas, del 75%(58).

En otro estudio observacional (cohorte) llevado a cabo en Israel entre el 20 de diciembre de 2020 y el 1 de febrero de 2021, de todas las personas que fueron vacunadas con **Pfizer-BioNTech** (n=1,503,216), 1,163,534 fueron elegibles para el estudio y 596,618 fueron emparejados con controles no vacunados en una proporción de 1:1 según las características demográficas y clínicas. Los desenlaces del estudio incluyeron infección documentada con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Covid-19 sintomático, hospitalización relacionada con Covid-19, enfermedad grave y muerte(59). Durante el seguimiento, con una media de 15 días (rango intercuartílico, 5 a 25), se documentaron 10.561 infecciones (0,6 infecciones por 1000 personas-día), de las cuales 5996 (57%) fueron enfermedad sintomática por Covid-19, 369 requirieron hospitalización, 229 fueron casos graves de Covid-19 y 41 resultaron en muerte. Las hospitalizaciones, la enfermedad grave y la muerte ocurrieron en periodos de tiempo cada vez mayores desde el diagnóstico (tiempos medios, 1, 5 y 11 días, respectivamente). De las personas que tuvieron 21 o más días de seguimiento, el 96% recibió una segunda dosis de vacuna (el 95% de las cuales la recibió antes del día 24). Durante el período de 14 a 20 días después de la primera dosis, la efectividad estimada de la vacuna para la infección documentada fue del 46% (IC del 95%, 40 a 51); enfermedad sintomática por Covid-19, 57% (IC del 95%, 50 a 63); hospitalización, 74% (IC del 95%, 56 a 86); enfermedad grave, 62% (IC del 95%, 39 a 80); y muerte, 72% (IC del 95%, 19 a 100). Durante el período de 21 a 27 días después de la primera dosis, la eficacia estimada para estos resultados fue del 60% (IC del 95%, 53 a 66), 66% (IC del 95%, 57 a 73), 78% (IC del 95%, 61 a 91), 80% (IC del 95%, 59 a 94) y 84% (IC del 95%, 44 a 100), respectivamente. En el período de seguimiento que comenzó 7 días después de la segunda dosis, la efectividad de la vacuna para infecciones documentadas, enfermedad

sintomática, hospitalización y enfermedad grave fue del 92% (IC del 95%, 88 a 95), 94% (IC del 95%, 87 a 98), 87% (IC del 95%, 55 a 100) y 92% (IC del 95%, 75 a 100), respectivamente. En este estudio, aproximadamente el 80% del virus SARS-CoV-2 tenía la variante B.1.1.7. Se ha informado que la circulación de la variante B.1351 fue muy rara en Israel durante la realización del estudio. Los datos sugieren que la vacunación puede ser potencialmente útil contra la variantes B.1.1.7 teniendo en cuenta los anticuerpos neutralizantes después de la vacunación(59).

En cuanto al estudio de cohortes prospectivas (HEROES-RECOVER) llevados a cabo en 8 lugares en EE.UU ((Phoenix, Tucson, and other areas in Arizona; Miami, Florida; Duluth, Minnesota; Portland, Oregon; Temple, Texas; and Salt Lake City, Utah) durante el periodo del 14 de diciembre de 2020 a marzo 13 de 2021 en 3.950 miembros del personal de atención médica, personal de primeros auxilios y otros trabajadores esenciales y de primera línea, con pruebas de rutina para detectar infecciones por SARS-CoV-2 cada semana (13 semanas consecutivas) independientemente del estado de los síntomas y al inicio de los síntomas compatibles con la enfermedad asociada a COVID-19. En este estudio se calcularon estimaciones provisionales de la efectividad de las vacunas BNT162b2 y ARNm-1273 COVID-19 para prevenir la infección por SARS-CoV-2(60).

Se observó que, del total de las cohortes HEROES-RECOVER, 2.479 (62,8%) recibieron las dos dosis recomendadas de ARNm y 477 (12,1%) recibieron solo una dosis de las vacunas de ARNm. Entre los participantes no vacunados, se confirmaron 1.38 infecciones mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) por 1000 días-persona. En contraste, entre las personas completamente inmunizadas (≥ 14 días después de la segunda dosis), se notificaron 0,04 infecciones por 1000 días-persona, y entre las personas parcialmente inmunizadas (≥ 14 días después de la primera dosis y antes de la segunda dosis), se notificaron 0,19 infecciones por 1.000 días-persona. La efectividad estimada de **las vacunas de ARNm (BNT162b2 mRNA/ mRNA-1273)** para la prevención de infecciones, ajustada para el sitio del estudio, fue del 90% para la inmunización completa y del 80% para la inmunización parcial(60).

Un análisis de cohorte retrospectivo en dos instalaciones (142 (31%) del centro A y 321 (69%) del centro B) de enfermería especializada en Connecticut, EE. UU, participaron un total de 463 residentes, de los cuales 115 (24,8%) habían confirmado la infección por SARS-CoV-2 antes del período de investigación; dos de 34 (6%) residentes en la instalación A y 68 de 81 (84%) residentes en la instalación B con infección previa confirmada por SARS-CoV-2 tuvieron un resultado positivo en la prueba ≤ 3 meses antes del inicio de la investigación. Durante el período de investigación, se produjeron 97 casos de infección por SARS-CoV-2, incluidos 40 (41%) en la instalación A y 57 (59%) en la instalación B. Incluyendo síntomas inespecíficos como malestar, letargo y disminución del apetito, se informó al menos un síntoma de COVID-19 en 86 (88,7%) casos. A la fecha del alta o el último día de la investigación, 304 residentes (65,7%) habían recibido 2 dosis de vacuna, 72 (15,6%) habían recibido solo 1 dosis y 87 (18,8%) no habían recibido ninguna dosis. Se observó un total de 16,969 días-persona durante el período de investigación, con 39 casos que ocurrieron durante 3573 días categorizados como tiempo-persona sin vacunar, 26 casos durante 4588 días-persona antes del efecto de la primera dosis de vacuna, 25 casos durante 4,147 días de tiempo parcial persona-tiempo vacunado, y siete casos durante 4.661 días de tiempo-persona completamente vacunado. Se encontró que la **vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19** (14 días después de la 1 dosis hasta 7 días después de la 2 dosis) presentó una efectividad del 63% (IC 95%: 33% a 79%) contra la infección por SARS-CoV-2(61).

El estudio SIREN (Sarscov2 Immunity & REinfection Evaluation) es un estudio de cohorte prospectivo (N=23.324), llevado a cabo en Inglaterra, entre el personal que trabaja en hospitales financiados con fondos públicos, con el objetivo de evaluar reinfecciones y la efectividad de la vacuna **BNT162b2 mRNA**. Los factores de riesgo de referencia, el estado de vacunación (desde el 7/12/2020-5/2/2021) y los síntomas se registraron a

intervalos de 2 semanas y se documentan todos los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y anticuerpos del SARS-CoV-2. En la fecha de inicio del seguimiento (7 de diciembre de 2020), 8203 (35%) participantes fueron 262 asignados a la cohorte positiva (anticuerpos positivos o tenían un anticuerpo previo o PCR positivo 263) y 15.121 (65%) fueron asignados a la cohorte negativa. La efectividad de la vacuna **BNT162b2 mRNA** contra la infección es del 70% (IC del 95%:55 a 86%) ≥ 21 días después de la primera dosis, y del 85% (IC del 95%: 74 a 96%) ≥ 7 días después de la segunda dosis (29,62).

Rossman y cols evaluaron el efecto en la vida real de la vacuna **BNT162b2** para COVID-19 a través de un análisis retrospectivo de datos del Ministerio de Salud de Israel (28 agosto de 2020-24 de febrero de 2021) a partir de la dinámica temporal del número de casos nuevos de COVID-19 y hospitalizaciones posteriores a la campaña de vacunación, iniciada el 20 diciembre de 2020, identificó los posibles efectos de la vacunación sobre casos y hospitalizaciones por otros factores, incluido una tercera cuarentena o encierro (8 enero de 2021). Realizaron 3 comparaciones: (1) personas de 60 años o más priorizadas para recibir la vacuna versus grupos de edad más jóvenes (2) el bloqueo de enero frente al bloqueo de septiembre (3) ciudades con vacunación temprana versus con vacunación tardía. Los resultados evidencian que 2 meses después del inicio de la campaña de vacunación, el 85% de las personas mayores de 60 años se encontraban vacunados con dos dosis (24 de febrero de 2021), hubo aproximadamente un 77% en la disminución en los casos, una caída del 45% en el porcentaje de pruebas positivas, se presentó una disminución del 68% en las hospitalizaciones. Se observó una disminución mayor y más temprana de casos de COVID-19 y hospitalización en individuos mayores de 60 años, seguidos de los grupos de menor edad, por orden de priorización de vacunación. Este patrón no se observó en el encierro inicial (entre el 18 de septiembre de 2020 y el 18 de octubre 2020) y fue más pronunciado en las ciudades con vacunación temprana. Estos datos del mundo real a gran escala de Israel demuestran la efectividad en la vida real de una campaña nacional de vacunación(63)

Los datos preliminares de un gran estudio prospectivo de vigilancia del Reino Unido, publicado como preimpresión el 23 de abril de 2021, realizado por Pritchard E y cols, evaluó la efectividad de la vacuna COVID-19 para prevenir la infección por SARS-CoV-2 en la comunidad, el cual incluyó 373.402 participantes de 16 años o más que contribuyeron con 1.610.562 resultados de RT-PCR de hisopos de nariz y garganta entre el 1 de diciembre de 2020 y el 3 de abril de 2021. Los desenlaces medidos fueron casos de RT-PCR-positivos para el SARS-CoV-2, por síntomas autoinformados, por valor de umbral de ciclo (Ct) (<30 versus ≥ 30) y por positividad genética (compatible con B.1.1.7 variante versus no variante). Los autores encontraron que las probabilidades de una nueva infección por SARS-CoV-2 se redujeron en un 65% (IC 95%: 60% a 70%; $P < 0,001$) en los ≥ 21 días desde la primera vacunación sin una segunda dosis, en comparación con los individuos no vacunados sin evidencia de infección previa (RT-PCR o anticuerpo). En los vacunados, la mayor reducción en las probabilidades se observó después de la segunda dosis con un 70% (IC95%: 62 a 77%; $P < 0,001$). No hubo evidencia de que estos beneficios variaran entre las vacunas Oxford-AstraZeneca y Pfizer-BioNTech ($P > 0,9$). No hubo evidencia de una diferencia en las probabilidades de una nueva infección por SARS-CoV-2 para las personas que recibieron dos dosis de vacuna y con evidencia de infección previa pero no vacunadas ($P = 0,89$). La vacunación tuvo un mayor impacto en la reducción de las infecciones por SARS-CoV-2 con evidencia de alta excreción viral Ct <30 (reducción del 88% después de dos dosis; IC 95%: 80 a 93%; $P < 0,001$) y con síntomas autoinformados del 90%, reducción después de dos dosis (IC95%: 82 a 94%; $P < 0,001$); los efectos fueron similares para diferentes patrones de positividad genética. Con estos datos sugieren que las infecciones disminuyeron después de una primera dosis de las vacunas Pfizer / BioNTech u Oxford / AstraZeneca, y después de una segunda dosis de la vacuna Pfizer / BioNTech(preprint) (64).

Un estudio de cohorte que compara las respuestas inmunitarias en 172 participantes mayores de 80 años que recibieron vacunación estándar (3 semanas para 2 dosis) o de intervalo extendido (12 semanas para la segunda dosis) de la vacuna **BNT162b2**, encontró que extender el intervalo de dosificación de 3 a 12 semanas aumentó la respuesta de anticuerpos específicos 3,5 veces en los participantes. Las respuestas inmunitarias celulares fueron 3,6 veces más bajas. Estos resultados sugieren que las respuestas máximas de anticuerpos después de la segunda vacuna BNT162b2 mejoran notablemente en las personas mayores cuando esto se retrasa a 12 semanas, aunque las respuestas celulares son más bajas. Por lo tanto, la vacunación a intervalos prolongados puede ofrecer el potencial de mejorar y extender la inmunidad humoral. El impacto de estos regímenes en la protección real contra COVID-19 requiere confirmación en estudios clínicos. Este estudio se publica como una preimpresión, no ha sido revisado por pares y, como tal, los hallazgos deben interpretarse con precaución(65).

En un estudio de casos y controles emparejados con pruebas negativas (RT-PCR) realizado en Manaus, Brasil (trabajadores de la salud), en el periodo del 19 de enero de 2021 hasta el 25 de marzo de 2021, para evaluar la efectividad de la **vacuna Sinovac** en entornos con transmisión generalizada de la variante P.1. Se observó que, de 53.176 participantes, 46.884 (88%) recibieron al menos una dosis de **Sinovac** y 2.656 (5%) se sometieron a pruebas de RT-PCR. De las 2.797 pruebas de RT-PCR, 776 (28%) fueron positivas. Del total de participantes (N=53.176), 2.606 fueron elegibles, de los cuales seleccionaron 393 y 135 pares de casos y controles con y sin enfermedad sintomática, respectivamente, para los análisis emparejados. La vacunación con al menos una dosis se asoció con una reducción de 0,50 veces (efectividad de la vacuna ajustada, 49,6%; IC del 95%, 11,3 - 71,4) en las probabilidades de infección sintomática por SARS-CoV-2 durante el período de 14 días o más después de recibir la primera dosis. La efectividad estimada de la vacuna de al menos una dosis contra cualquier infección por SARS-CoV-2 fue del 35,1% (IC del 95%, -6,6 - 60,5) en el mismo período de tiempo (preprint) (66).

Menni C., y cols, investigaron la seguridad y efectividad de **BNT162b2** y Vacunas **ChAdOx1 nCoV-19** en un entorno comunitario del Reino Unido, a través de un estudio observacional prospectivo que examinó la proporción y la probabilidad de efectos secundarios sistémicos y locales autoinformados ≤ 8 días de vacunación en personas que utilizaron la aplicación COVID Symptom Study que recibieron 1 o 2 dosis de **BNT162b2** o 1 dosis de **ChAdOx1 nCoV-19**. Las tasas de infección se compararon en individuos vacunados a los que se les hizo la prueba de SARS-CoV-2 (PCR, pruebas de flujo lateral) y en controles (no vacunados). Los hallazgos reportados en este estudio entre el 8 de diciembre y el 10 de marzo de 2021, en un total de 627.383 personas informaron siendo vacunados con 655.590 dosis: 282.103 recibieron una dosis de **BNT162b2**, de los cuales 28.207 recibieron una segunda dosis y 345.280 recibió una dosis de **ChAdOx1 nCoV-19**. El 13,5% de las personas informaron efectos secundarios sistémicos después de la primera dosis de BNT162b2, en un 22.0% después de la segunda dosis de **BNT162b2**, y en un 33,7% después de la primera dosis de **ChAdOx1 nCoV-19**. El 71,9% de las personas informaron efectos secundarios locales después de la primera dosis de **BNT162b2**, en un 68,5% después de la segunda dosis de **BNT162b2**, y en un 58,7% después de la primera dosis de **ChAdOx1 nCoV-19**. Los efectos secundarios sistémicos fueron más comunes (1.6 veces después de la primera dosis de **ChAdOx1 nCoV-19** y 2.9 veces después de la primera dosis de **BNT162b2**) entre personas con infección previa por SARS-CoV-2 que entre aquellos sin infección previa conocida. De 3106 de 103622 personas vacunadas y 50340 de 464356 de los controles dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2. Se observaron reducciones significativas en el riesgo de infección a partir de los 12 días después de la primera dosis, alcanzando el 60% (IC 95% 49-68) para **ChAdOx1 nCoV 19** y el 69% (IC 95%: 66-72) para **BNT162b2** a los 21-44 días y el 72% (IC 95%: 63-79) para BNT162b2 después de 45 a 59 días(67).

Vasileiou E. y cols realizaron un estudio de cohorte prospectivo para investigar la asociación entre el lanzamiento masivo de las primeras dosis de ARNm de **BNT162b2** y **ChAdOx1 nCoV-19** Vacunas COVID-19 e ingresos hospitalarios por COVID-19. En total 1331993 personas fueron vacunadas entre el 8 de diciembre de 2020 y el 22 de febrero de 2021 (edad media 65 años (DE 16.2)). La primera dosis de la vacuna de ARNm **BNT162b2** se asoció con un efecto de la vacuna del 91% (IC 95% 85-94) en la reducción de COVID-19 en el ingreso hospitalario entre 28 y 34 días después de la vacunación. El efecto de la vacuna en el mismo intervalo de tiempo para la vacuna **ChAdOx1** fue del 88% (IC 95%: 75-94). Resultados de los efectos de la vacuna combinada contra el ingreso hospitalario a COVID-19 fueron similares al restringir el análisis a las personas de edad 80 años y más (83%, IC 95%: 72–89 a los 28–34 días después de la vacunación). Despliegue masivo de las primeras dosis de ARNm de **BNT162b2** y **ChAdOx1** vacunas se asoció con reducciones sustanciales en el riesgo de ingreso hospitalario por COVID-19 en Escocia(68).

El estudio reportado por Bernal, J y cols, que estimó la efectividad en el mundo real de la vacuna Pfizer / BioNTech BNT162b2 y la vacuna Astrazeneca ChAdOx1 contra COVID-19 confirmado (PCR), hospitalizaciones y muertes en todos los adultos en Inglaterra de 70 años o más (más de 7,5 millones), incluyendo en el análisis todas las pruebas de COVID-19 en la comunidad entre las personas elegibles que informaron síntomas entre el 8 de diciembre de 2020 y el 19 de febrero de 2021. Los individuos de ≥ 80 años vacunados con BNT162b2 antes del 4 de enero, tenían una mayor probabilidad de dar positivo en los primeros 9 días después de la vacunación (razón de probabilidad de hasta 1,48, IC del 95%: 1,23-1,77), lo que indica que los destinatarios inicialmente tenían un mayor riesgo subyacente de infección. Por tanto, la efectividad de la vacuna se calculó en relación con el período de referencia posterior a la vacunación. Los efectos de la vacuna se observaron de 10 a 13 días después de la vacunación, alcanzando una efectividad del 70% (IC del 95%: 59-78%) de 28 a 34 días, luego se estabilizó. A partir de los 14 días posteriores a la segunda dosis se observó una efectividad de la vacuna del 89% (IC del 95%: 85-93%). Las personas de ≥ 70 años vacunadas a partir del 4 de enero tenían un riesgo subyacente similar de COVID-19 que las personas no vacunadas. Con BNT162b2, la efectividad de la vacuna alcanzó el 61% (IC del 95%: 51-69%) de 28 a 34 días después de la vacunación y luego se estabilizó. Con la vacuna ChAdOx1, los efectos se observaron de 14 a 20 días después de la vacunación, alcanzando una efectividad del 60% (IC del 95%: 41-73%) de 28 a 34 días y aumentando aún más hasta el 73% (IC del 95%: 27-90%) a partir del día 35 en adelante. Además de la protección contra la enfermedad sintomática, los casos que habían sido vacunados con una dosis de BNT162b2 tenían un 43% adicional (IC del 95%: 33-52%) menor riesgo de hospitalización de emergencia y un 51% adicional (IC del 95%: 37-62%) menor riesgo de muerte. Los casos que habían sido vacunados con una dosis de ChAdOx1 tenían un 37% adicional (IC del 95%: 3-59%) menor riesgo de hospitalización de emergencia. No hubo seguimiento suficiente para evaluar el efecto de ChAdOx1 sobre la mortalidad debido al lanzamiento posterior de esta vacuna. Combinado con el efecto contra la enfermedad sintomática, esto indica que una sola dosis de cualquiera de las vacunas es aproximadamente 80% efectiva para prevenir la hospitalización y una sola dosis de BNT162b2 es 85% efectiva para prevenir la muerte con COVID-19(69).

Hass E y cols realizaron un análisis durante el período del 24 de enero al 3 de abril de 2021, con datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. Reportaron 232.268 infecciones por SARS-CoV-2, 7694 hospitalizaciones por COVID-19, 4481 hospitalizaciones por COVID-19 grave o crítico y 1113 muertes por COVID-19 en personas de 16 años o más. Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2. Las estimaciones ajustadas de la efectividad de la vacuna a los 7 días o más después de la segunda dosis fueron del 95,3% (IC del 95%: 94,9-95,7; tasa de incidencia de 91,5 por 100 000 días-persona en los no vacunados frente a 3,1 por 100 000 días-persona en individuos completamente vacunados) contra la infección por SARS-CoV-2, 91,5% (90,7–92,2;

40,9 frente a 1,8 por 100 000 días-persona) contra el SRAS-CoV-asintomático 2 infección, 97.0% (96.7–97.2; 32.5 vs 0.8 por 100 000 personas-día) contra COVID-19 sintomático, 97.2% (96.8–97.5; 4.6 vs 0.3 por 100 000 personas-día) contra la hospitalización relacionada con COVID-19, 97.5% (97.1–97.8; 2.7 vs 0.2 por 100 000 personas-días) contra hospitalización de casos graves o críticos relacionada con COVID-19, y 96,7% (96,0–97,3; 0,6 vs 0,1 por 100 000 personas-día) contra la muerte relacionada con COVID-19. En todos los grupos de edad, a medida que aumentó la cobertura de la vacuna, la incidencia de los resultados del SARS-CoV-2 disminuyó. 8006 de 8472 muestras analizadas mostraron una falla en el objetivo del gen de la espiga, lo que arroja una prevalencia estimada de la variante B.1.1.7 del 94,5% entre las infecciones por SARS-CoV-2. Con estos datos los autores concluyen que dos dosis de BNT162b2 son altamente efectivas en todos los grupos de edad (≥ 16 años, incluidos los adultos mayores ≥ 85 años) para prevenir infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2 y hospitalizaciones relacionadas con COVID-19, enfermedad grave y muerte, incluyendo las causadas por la variante B.1.1.7 SARS-CoV-2. Hubo disminuciones marcadas y sostenidas en la incidencia de SARS-CoV-2 que corresponden al aumento de la cobertura de la vacuna(70).

Entre el 1 de enero y el 26 de marzo de 2021, Tenforde y cols, evaluaron datos de registros de vacunación en 24 hospitales en 14 estados, se evaluó la efectividad de la vacunación parcial o total con las vacunas **Pfizer-BioNTech o Moderna** contra la hospitalización asociada a COVID-19 entre adultos de 65 años o más. Entre 417 adultos hospitalizados de ≥ 65 años (incluidos 187 casos-pacientes y 230 controles), la edad media fue de 73 años, el 48% eran mujeres, el 73% eran blancos no hispanos, el 17% eran negros no hispanos, el 6% eran Hispanos y el 4% vivía en un centro de atención a largo plazo. Se calculó que la efectividad ajustada de la vacuna (VE) contra la hospitalización asociada a COVID-19 entre adultos de 65 años o más fue del 94% (IC85% 49% -99%) para la vacunación completa y del 64% (IC 95% 28% -82%) para vacunación parcial. Estos hallazgos concuerdan con la eficacia determinada a partir de ensayos clínicos en el subgrupo de adultos ≥ 65 años. En condiciones del mundo real, este estudio, sugiere que la vacunación brindó protección contra la hospitalización asociada a COVID-19 entre adultos de 65 años o más(71).

Eventos adversos graves post comercialización

Después de la implementación de la vacunación, comenzaron a notificarse casos de anafilaxia después de la administración de las vacunas **Pfizer-BioNTech y Moderna**. La anafilaxia es una reacción alérgica potencialmente mortal que puede ocurrir después de la vacunación, y que suele aparecer en minutos u horas. Las tasas iniciales de notificación estimadas de anafilaxia en los EE. UU. fueron de 11,1 casos por millón de dosis administradas de la vacuna Pfizer-BioNTech (del 14 al 23 de diciembre de 2020) y de 2,5 casos por millón de dosis administradas de la vacuna Moderna (del 21 de diciembre de 2020 al 10 de enero de 2021). Desde que se generaron estas estimaciones iniciales, se han administrado millones de dosis más de ambas vacunas y el monitoreo de seguridad ha detectado casos adicionales de anafilaxia. El Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS), el sistema nacional de vigilancia pasiva (notificación espontánea) de eventos adversos después de la vacunación, capturó notificaciones e informes de sospecha de anafilaxia después de la vacunación. Los médicos de los CDC evaluaron estos informes y aplicaron la definición de caso de Brighton Collaboration para la anafilaxia para clasificar los casos. Durante el 14 de diciembre de 2020 hasta el 18 de enero de 2021, se informó que se administraron en los EE. UU. Un total de 9943247 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech y 7581429 dosis de la vacuna Moderna (datos no publicados de los CDC, febrero de 2021). Los CDC identificaron 66 informes de casos recibidos por VAERS que cumplían con los criterios de definición de caso de Brighton Collaboration para anafilaxia (niveles 1, 2 o 3): 47 después de la vacuna Pfizer-BioNTech, para una tasa de notificación de 4.7 casos/millón de dosis administradas, y 19 después de la vacuna Moderna, para una

tasa de notificación de 2,5 casos/millón de dosis administradas. Los casos ocurrieron después de recibir dosis de múltiples lotes de las vacunas(72).

Scully M y cols reportaron 23 pacientes que presentan trombosis y trombocitopenia 6 a 24 días después de recibir la primera dosis de la vacuna **ChAdOx1nCoV-19 (AstraZeneca)**. La mediana de edad fue de 46 años (rango, 21 a 77). 16 pacientes (70%) menores de 50 años. 14 pacientes (61%) eran mujeres. 22 pacientes presentaron trombocitopenia aguda y trombosis, principalmente trombosis venosa cerebral, y 1 paciente presentó trombocitopenia aislada y hemorragia fenotipo. Todos los pacientes tenían niveles de fibrinógeno bajos o normales y niveles elevados de dímero d en el momento de la presentación. No hubo evidencia de trombofilia. Las pruebas de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4) fueron positivas en 22 pacientes (con 1 resultado equívoco) y negativo en 1 paciente. Los autores concluyeron que un síndrome patógeno dependiente de PF4, no relacionado con el uso de terapia con heparina, puede ocurrir después de la administración de la vacuna ChAdOx1nCoV-19(73).

Muir K.L.y cols realizaron un reporte de caso de trombosis extensa asociada con severa trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada que se asemejaba a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina en un paciente que había recibido la vacuna **Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen)**. El caso se presentó en una mujer de 48 años, que recibió la vacuna Ad26.COV2. S 14 días antes del inicio de los síntomas, caracterizado por anemia leve y trombocitopenia severa reducción marcada en el recuento de plaquetas con esquistocitos ocasionales, prolongada activación del tiempo de tromboplastina parcial y una marcada elevación en el nivel de dímero d, lo que indica un estado similar a la coagulación intravascular diseminada. Prueba de detección de anticuerpos frente al factor plaquetario 4 (PF4) –heparina por inmunoensayo potenciado con látex negativo. Sin embargo, el resultado de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para anticuerpos contra PF4– polianión fue fuertemente positivo. La rara aparición de trombosis inmunitaria inducida por vacuna la trombocitopenia podría estar relacionada con las vacunas de vectores adenovirales(74)

Schultz y cols realizaron un reporte de casos en cinco pacientes que presentaron trombosis y trombocitopenia de 7 a 10 días después de recibir la primera dosis de la vacuna **ChAdOx1 nCoV-19**. Los pacientes eran trabajadores sanitarios, entre 32 a 54 años. Los cinco pacientes fueron negativos para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 proteína de la nucleocápside. Los cinco pacientes tenían niveles elevados de anticuerpos contra el factor plaquetario 4– complejos de polianiones; sin exposición previa a heparina. Las plaquetas en el suero de los pacientes 1, 3, 4 y 5 se activaron claramente en ausencia de heparina añadida. Cuatro de los pacientes tenían trombosis venosa cerebral severa con hemorragia intracraneal, y el desenlace fue fatal en tres. Los datos indican una base fisiopatológica compartida de la condición en estos cinco pacientes y debe crear conciencia de que un síndrome similar a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina puede ocurrir en algunas personas después de la vacunación con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19(75)

Greinacher, A y cols evaluaron las características clínicas y de laboratorio de 11 pacientes en Alemania y Austria que desarrollaron trombosis o trombocitopenia posterior a la vacunación con **ChAdOx1 nCoV-19**. Se realizó la detección con ELISA del factor plaquetario 4 (PF4) -anticuerpos de heparina y una prueba de activación plaquetaria modificada (mejorada con PF4) para detectar anticuerpos activadores plaquetarios en diversas condiciones de reacción. En esta prueba se incluyeron muestras de pacientes que tenían muestras de sangre remitidas para la investigación de eventos trombóticos asociados a la vacuna, con 28 resultados positivos en una prueba de detección de PF4-heparina. De los 11 pacientes, 9 eran mujeres. Edad mediana: 36 años (22 a 49). Los pacientes presentaron uno o más eventos trombóticos comenzando 5 a 16 días después de la vacunación, 9 pacientes tenían trombosis venosa cerebral, 3 tenían trombosis de la vena esplácnica, 3

presentaron embolia pulmonar y 4 tuvieron otras trombosis; de estos pacientes, 6 fallecieron. 5 pacientes tuvieron coagulación intravascular diseminada. Un paciente se presentó con hemorragia intracraneal fatal. Ninguno de los pacientes había recibido heparina antes del inicio de los síntomas. Los 28 pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos contra PF4– heparina dieron positivo en el ensayo de activación plaquetaria en la presencia de PF4 independiente de la heparina. La activación plaquetaria fue inhibida por altos niveles de heparina, anticuerpo bloqueador monoclonal del receptor Fc e inmunoglobulina (10 mg por mililitro). Adicionales estudios con anticuerpos purificados por afinidad PF4 o PF4-heparina en 2 los pacientes confirmaron activación plaquetaria dependiente de PF4. La vacunación con ChAdOx1 nCov-19 puede resultar en el raro desarrollo de trombocitopenia trombótica inmunitaria mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4, que simula clínicamente trombocitopenia inducida por heparina (76)

See I, y cols describieron 12 casos de trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) con trombocitopenia tras la administración de la vacuna **Ad26.COV2.S**, reportados por Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) del 2 de marzo al 21 de abril de 2021 (con seguimiento: hasta el 21 de abril de 2021) de EE.UU. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 18 y menores de 60 años; todas eran mujeres blancas, reportadas en 11 estados. Siete pacientes tenían al menos 1 factor de riesgo de TSVC, que incluía obesidad (n = 6), hipotiroidismo (n = 1) y uso de anticonceptivos orales (n = 1); ninguno había documentado exposición previa a heparina. El tiempo transcurrido desde la vacunación con **Ad26.COV2.S** hasta la aparición de los síntomas osciló entre 6 y 15 días. Once pacientes se presentaron inicialmente con dolor de cabeza; un paciente se presentó inicialmente con dolor de espalda y luego desarrolló dolor de cabeza. De los 12 pacientes con TSVC, 7 también tuvieron hemorragia intracerebral; 8 tenían trombosis no TSVC. Después del diagnóstico de TSVC, 6 pacientes recibieron inicialmente tratamiento con heparina. El nadir plaquetario osciló entre $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $127 \times 10^3/\mu\text{L}$. Los 11 pacientes a los que se les hizo la prueba del anticuerpo HIT heparina-factor plaquetario 4 mediante la prueba de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) tuvieron resultados positivos. Todos los pacientes fueron hospitalizados (10 en una unidad de cuidados intensivos [UCI]). Al 21 de abril de 2021, los resultados fueron muerte (n = 3), atención continua en la UCI (n = 3), hospitalización continua fuera de la UCI (n = 2) y alta domiciliaria (n = 4). Esta serie de casos puede informar la orientación clínica a medida que se reanude la vacunación Ad26.COV2.S en los EE. UU., Así como las investigaciones sobre la posible relación entre la vacuna Ad26.COV2.S y TSVC con trombocitopenia(77).

El CDC revisó los datos de seguridad de la vacuna a través de los reportes al VAERS, después de la administración de 7,98 millones de dosis de la vacuna **Ad26.COV2.S** COVID-19 durante marzo-abril de 2021, y encontró que las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron similares a las observadas en los ensayos de autorización previa. El 97% se clasificó como eventos no graves. Sin embargo, los informes incluyeron 17 eventos compatibles con trombosis con síndrome de trombocitopenia, incluidos tres casos de eventos trombóticos sin TSVC con trombocitopenia entre mujeres <60 años. De las 88 muertes notificadas después de la vacunación, tres ocurrieron en pacientes con TSVC; después de revisiones preliminares, ninguna otra muerte parece tener una asociación con la vacunación(78).

Hasta el 2 de junio de 2021, la MHRA había recibido informes de la tarjeta amarilla (mecanismo mediante el cual cualquier persona puede informar voluntariamente cualquier sospecha de reacciones adversas o efectos secundarios a la vacuna) de 372 casos de eventos tromboembólicos importantes (coágulos de sangre) con trombocitopenia concurrente (recuentos bajos de plaquetas) en el Reino Unido después de la vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca, con una tasa general de letalidad fue del 18% con 61 muertes. Se han notificado dieciocho casos después de una segunda dosis. Se notificó trombosis del seno venoso cerebral en 128 casos (edad promedio 46 años) y 220 tuvieron otros eventos tromboembólicos importantes (edad promedio 54,5 años) con trombocitopenia concurrente. El número estimado de primeras dosis de la vacuna

COVID-19 AstraZeneca administradas en el Reino Unido hasta el 26 de mayo fue de 24,3 millones y el número estimado de segundas dosis fue de 13,4 millones. La incidencia general después de la primera dosis o dosis desconocidas fue de 13,6 por millón de dosis. Teniendo en cuenta el diferente número de pacientes vacunados con la vacuna COVID-19 AstraZeneca en diferentes grupos de edad, los datos muestran que hay una mayor tasa de incidencia notificada en los grupos de edad de adultos más jóvenes después de la primera dosis en comparación con los grupos de mayor edad. (18,0 por millón de dosis en personas de 18 a 49 años en comparación con 10,2 por millón de dosis en personas de 50 años o más). En la actualidad existe alguna evidencia de que la tasa de incidencia notificada es mayor en las mujeres en comparación con los hombres, aunque esto no se observa en todos los grupos de edad y la diferencia sigue siendo pequeña. La incidencia global después de las segundas dosis fue de 1,3 por millón de dosis. Todos los casos notificados después de una segunda dosis corresponden a pacientes de 50 años o más, para quienes la tasa de incidencia notificada es de 1,4 por millón de segunda dosis. Actualmente, no se han notificado casos después de una segunda dosis en pacientes de entre 18 y 49 años, y se estima que 2,7 millones en este grupo de edad han recibido ambas dosis. Esto no debe compararse directamente con la tasa de incidencia notificada después de la primera dosis, ya que el tiempo para el seguimiento y la identificación de casos después de la segunda dosis es más limitado. Sin embargo, los datos son tranquilizadores en esta etapa y sugieren que la tasa de incidencia notificada después de una segunda dosis es menor que la observada después de una primera dosis(79).

Desde el 14 de diciembre de 2020 hasta el 28 de febrero de 2021, un estudio que analizó datos del sistema de vigilancia “v-safe after vaccination health checker”, el registro de embarazos v-safe y el Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) para caracterizar la seguridad de las vacunas de ARNm Covid-19 en embarazadas. De un total de 35,691 participantes v-safe de 16 a 54 años identificadas como embarazadas, reportaron dolor en el lugar de la inyección de forma frecuente, mientras que el dolor de cabeza, la mialgia, los escalofríos y la fiebre se notificaron con menos frecuencia. Entre 3958 participantes inscritas en el registro de embarazos v-safe, 827 tuvieron un embarazo completo, de los cuales 115 (13,9%) resultaron en una pérdida de embarazo y 712 (86,1%) resultaron en un nacimiento vivo (principalmente entre las participantes con vacunación en el tercer trimestre). Los resultados neonatales adversos incluyeron parto prematuro (9,4%) y tamaño pequeño para la edad gestacional (3,2%); no se informaron muertes neonatales. Entre los 221 eventos adversos relacionados con el embarazo notificados al VAERS, el evento informado con mayor frecuencia fue el aborto espontáneo (46 casos). Estos hallazgos preliminares no mostraron señales de seguridad obvias entre las personas embarazadas que recibieron vacunas de ARNm Covid-19. Es necesario realizar seguimiento de un gran número de mujeres vacunadas desde el inicio del embarazo hasta el final de la gestación, para informar los resultados maternos, del embarazo y del lactante(80).

La EMA el 11 de junio de 2021, anunció que su comité de seguridad ha llegado a la conclusión de que las personas que previamente han tenido síndrome de extravasación capilar no deben vacunarse con la vacuna Oxford / AstraZeneca y que el síndrome de extravasación capilar debe agregarse a la información del producto como un nuevo efecto secundario de la vacuna. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios dijo que ha recibido 8 informes de síndrome de extravasación capilar en el contexto de más de 40 millones de dosis de la vacuna administradas, y la evidencia actual no sugiere que el síndrome sea causado por la vacuna. Sin embargo, la MHRA está considerando cuidadosamente si se justifica o no un consejo de precaución para los pacientes que han experimentado previamente el síndrome de extravasación capilar(81).

Tabla 1. Síntesis de la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad clínica comparativa.

Población: Participantes con heterogeneidad de sexo, edad (≥ 16 años) y etnicidad

Intervención: BNT162b2 de BioNTech- Pfizer

Comparación: Placebo

Desenlace crítico	Tipo estudio	N.º de participantes	Tamaño del efecto/resultados	Certeza
Eficacia (hospitalización debido a COVID-19) Polack, 2020 (13) Pfizer, 2020 (14)	ECA Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, y EE. UU.) como parte de la fase II / III	Total 43,448 Intervención: 21,720 Placebo: 21,728 Población evaluación de la eficacia: 36621 Población evaluación de la seguridad: 37706	Intervención: 0/17399 (0.0%) Placebo: 5/17495 (0.0%) RR 0.00 (0.00, 1.10) Eficacia 100% (-9.9% a 100%)	⊕⊕○○ BAJA Corta duración del seguimiento (mediana 2 meses) Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥ 16 años. Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.
Eficacia (COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio) Enfermedad sintomática con SRAS-CoV-2 RT-PCR positiva, en adultos seronegativos, ≥ 7 días después de la segunda dosis. Polack, 2020 (13) Pfizer, 2020 (14)	ECA Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, y EE. UU.) como parte de la fase II / III	Total 43,448 Intervención: 21,720 Placebo: 21,728 Población evaluación de la eficacia: 36621 Población evaluación de la seguridad: 37706	Intervención: 8/18198 Placebo: 162/18325 Eficacia: 95.0% (90.3% a 97.6%) -----	⊕⊕⊕⊕ ALTA Es poco probable que la eficacia se modifique Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥ 16 años.
Eficacia posterior a la primera dosis Polack, 2020 (13)	ECA Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, y EE. UU.) como parte de la fase II / III	Total 43355 Intervención: 21.669 Placebo: 21686	Después de la primera dosis Intervención: 50/21669 Placebo: 275/21686 Eficacia: 82.0% (75.6% a 86.9%) <hr/> Después de la primera dosis y hasta antes de la segunda dosis Intervención: 39/21669 Placebo: 82/21686 Eficacia: 52.4% (29.5% a 68.4%) <hr/> 7 días después de la segunda dosis Intervención: 2/21669 Placebo: 21/21686 Eficacia: 90.5% (61.0% a 98.9%) <hr/> ≥ 7 días después de la segunda dosis Intervención: 9/21669 Placebo: 172/21686 Eficacia: 94.8% (89.8% a 97.6%)	⊕⊕○○ BAJA Por reporte incompleto de datos y reporte selectivo de información.
Eficacia posterior a la primera dosis Skowronski , 2021 (45)	ECA	Total 43355 Intervención: 21.669 Placebo: 21686	≥ 14 días después de la primera dosis y hasta antes de la segunda dosis Intervención: 2/21669 Placebo: 27/21686	⊕⊕○○ BAJA Por reporte incompleto de datos y reporte selectivo de

			Eficacia: 92.6% (69.0% a 98.3%)	información.
Eficacia posterior a la primera dosis Public Health England(46)	ECA	Total 40,847 Intervención: 20,481 Placebo: 20,366	Intervalo 15-21días: Intervención 2/20481 Placebo 18/20366 Eficacia: 89(52% a 97%) Intervalo 22-28días: Intervención 2/20481 Placebo 24/20366 Eficacia: 92(65% a 98%) Intervalo 15-28días: Intervención 4/20481 Placebo 42/20366 Eficacia:91(74% a 97%)	⊕○○○ MUY BAJA Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares
Taxa reducción de infección por con SRAS-CoV-2 posterior a la primera dosis en sintomáticos 15-28 días posterior a la primera dosis Amit, 2021 (58)	Observacional (retrospectivo) Israel	Total 7214	Taxa de reducción ajustada=85% (71% a 92%)	⊕○○○ MUY BAJA Estudio observacional, no es claro el análisis de ajustes por variables de confusión. El análisis es restricto a profesionales de la salud
Eficacia hasta 6 meses después de la segunda dosis casos sintomáticos de COVID-19 Pfizer, 2021(18)	ECA (revisión datos ECA fase III (Seguimiento 1 de abril)	Total 46.307	91,3% (IC95%89,0 a 93,2; 920 casos sintomáticos de COVID-19, 850 en el grupo placebo y 77 en el grupo de la vacuna)	⊕○○○ MUY BAJA Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares
Eficacia hasta 6 meses después de la segunda dosis casos severos de COVID-19 (CDC), Pfizer, 2021(18)	ECA (revisión datos ECA fase III (Seguimiento 1 de abril)	Total 46.307	100% (IC del 95%: 88,0 a 100,0; 32 casos de COVID-19 severo, todos en el grupo placebo)	⊕○○○ MUY BAJA Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares
Eficacia hasta 6 meses después de la segunda dosis casos severos de COVID-19 (FDA), Pfizer , 2021(18)	ECA (revisión datos ECA fase III (Seguimiento 1 de abril)	Total 46.307	95,3% (IC del 95%: 71,0 a 99,9, 22 casos de COVID-19 severo, 21 de ellos en el grupo placebo vs 1 en el grupo de la vacuna)	⊕○○○ MUY BAJA Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares
Reacciones adversas (serias) Polack, 2020 (13) Pfizer, 2020 (14)	ECA Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, y EE. UU.) como parte de la fase II / III	Total 43,448 Intervención: 21,720 Placebo: 21,728 Población evaluación de la eficacia: 36621 Población evaluación de la seguridad: 37706	Intervención: 126/21621 (0.6%) Placebo: 111/21631 (0.5%) RR 1.14 (0.88 a 1.46)	⊕⊕⊕○ MODERADO No se proporciona certeza de que se capturaron eventos adversos graves raros debido a la mediana de seguimiento de 2 meses. Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron
Muerte por todas las causas (incluyendo eventos adversos)	ECA Argentina,	Total 43,448 Intervención: 21,720	Intervención:2/21621 placebo: 4/21631	⊕○○○ MUY BAJA

<p>graves o relacionados con COVID)</p> <p>Polack, 2020 (13)</p> <p>Pfizer, 2020 (14)</p>	<p>Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, y EE. UU.) como parte de la fase II / III</p>	<p>Placebo: 21,728</p> <p>Población evaluación de la eficacia: 36621</p> <p>Población evaluación de la seguridad: 37706</p>	<p>RR 0.50 (0.09 a 2.73)</p>	<p>El denominador no fue claramente reportado.</p> <p>Es posible que las muertes por COVID-19 no hayan tenido tiempo de ocurrir en una mediana de seguimiento de 2 meses.</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>
<p>Reactogenicidad, grado ≥ 3 (Cualquier reacción local o evento sistémico después de la dosis 1 o 2)</p> <p>Polack, 2020 (13)</p> <p>Pfizer, 2020 (14)</p>	<p>ECA Argentina, Brasil, Alemania, Sudáfrica, Turquía, y EE. UU.) como parte de la fase II / III</p>	<p>Total 43,448</p> <p>Intervención: 21,720</p> <p>Placebo: 21,728</p> <p>Población evaluación de la eficacia: 36621</p> <p>Población evaluación de la seguridad: 37706</p>	<p>Intervención: 364/4132 (8.8%)</p> <p>Placebo: 85/4124 (2.1)</p> <p>RR 4.27 (3.39 a 5.38)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>
<p>Reacciones adversas (serias)</p> <p>Walsh, 2020(54)</p>	<p>ECA Fase II</p>	<p>Total: 108 (adultos saludables 18-55 años)</p> <p>Intervención: 90</p> <p>Placebo: 18</p>	<p>Intervención: 1/24 (4.2)</p> <p>Placebo: 0/18 (0.0)</p> <p>RR: 2.28 (0.10, 52.92)</p>	<p>N/A</p>
<p>Reactogenicidad, grado ≥ 3 (Cualquier reacción local o evento sistémico después de la dosis 1 o 2)</p> <p>Walsh, 2020(54)</p>	<p>ECA Fase II</p>	<p>Total 108</p> <p>Intervención: 90</p> <p>Placebo: 18</p> <p>Población ≥ 18 años</p>	<p>Intervención: 2/24 (8.3%)</p> <p>Placebo: 1/18 (5.6%)</p> <p>RR 1.50 (0.15 a 15.28)</p>	<p>N/A</p>
<p>Efectividad: Infección sintomática por COVID-19 de 15 a 28 días después de la primera dosis.</p> <p>Amit, 2021 (58)</p>	<p>Cohorte observacional Israel (trabajadores de la salud)</p>	<p>Total: 7,214</p>	<p>85% (71- 92) ajustado</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual</p>
<p>Efectividad: Infección sintomática por COVID-19 de 1 a 14 días después de la primera dosis.</p> <p>Amit, 2021 (58)</p>	<p>Cohorte observacional Israel (trabajadores de la salud)</p>	<p>Total: 7,214</p>	<p>47% (17-66) ajustado</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual</p>

Efectividad: documentada Dagan, 2021(59)	infección	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 14-20 después de la primera dosis 46%(40-51)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: sintomática Dagan, 2021(59)	infección	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 14-20 después de la primera dosis 57%(50-63)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: hospitalización Dagan, 2021(59)		Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 14-20 después de la primera dosis 74 %(56-86)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.
Efectividad: COVID-19 severo Dagan, 2021(59)		Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 14-20 después de la primera dosis 62 % (39-80)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.
Efectividad: muerte Dagan, 2021(59)		Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 14-20 después de la primera dosis 72 % (19-100)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.
Efectividad: documentada Dagan, 2021(59)	infección	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 21-27 después de la primera dosis 60% (IC del 95%, 53 a 66)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: sintomática Dagan, 2021(59)	infección	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 21-27 después de la primera dosis 66% (IC del 95%, 57 a 73)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: hospitalización Dagan, 2021(59)		Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 21-27 después de la primera dosis 78% (IC del 95%, 61 a 91)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: COVID-19 severo Dagan, 2021(59)		Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 21-27 después de la primera dosis 80% (IC del 95%, 59 a 94)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual

Efectividad: muerte Dagan, 2021(59)	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	Día 21-27 después de la primera dosis 84% (IC del 95%, 44 a 100)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: infección documentada Dagan, 2021(59)	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	≥7 días después de la segunda dosis 92 % (88-95)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: infección sintomática Dagan, 2021(59)	Cohorte observacional Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	≥7 días después de la segunda dosis 94 % (87-98)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: hospitalización Dagan, 2021(59)	Cohorte Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	≥7 días después de la segunda dosis 87 % (87-98)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad: COVID-19 severo Dagan, 2021(59)	Cohorte Israel	Total: 1193236 Grupo vacunado: 596,618 Grupo no vacunado: 596,618	≥7 días después de la segunda dosis 92 % (75-100)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad inmunidad completa (2 dosis) vacunas mRNA. ≥14 días después de la segunda dosis Thompson, 2021(60)	Cohortes HEROES-RECOVER	Total 3.950 Con infección SARS-CoV-2: 205 (5.2%) Vacunados: 2,961 (75.0%) No vacunados: 989 (25.0%)	90% (68–97) (ajustado por sitio de estudio)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad inmunidad parcial ≥14 días después de la primera dosis hasta antes de la segunda dosis. vacunas mRNA Thompson, 2021(60)	Cohortes HEROES-RECOVER	Total: 3.950 Con infección SARS-CoV-2: 205 (5.2%) Vacunados: 2,961 (75.0%) No vacunados: 989 (25.0%)	80% (59–90) (ajustado por sitio de estudio)	⊕⊕⊕○ MODERADO Confusión residual
Efectividad contra la infección ≥7 días después de la segunda dosis Britton, 2021(61)	Cohorte centro de enfermería especializada en Connecticut	Total 463	63% (33 a 79)	⊕○○○ MUY BAJA Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares
Efectividad contra la infección	Cohorte SIREN	Total 23.324 Cohorte	70% (55 a 86) ≥21 días después de la primera dosis	⊕⊕⊕○ MODERADO

Hall, 2021 (62)		positiva:8203 Cohorte negativa:15121	85% (74 a 96) \geq 7 días después de la segunda dosis	Confusión residual
Efectividad reducción infección casos COVID 19 Rossman, 2021(63)	Datos vigilancia epidemiológica Minsalud Israel		77%	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad reducción hospitalización Rossman, 2021(63)	Datos vigilancia epidemiológica Minsalud Israel		68%	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra infección Pritchard E, 2021 (64).	Datos vigilancia epidemiológica Reino Unido	Total 373402	65% (IC 95%: 60% a 70%; P <0,001) en los \geq 21 días desde la primera dosis 70% (IC95%: 62 a 77%; P <0,001). después de la segunda dosis 90% (82 a 94; P <0,001) infección sintomática (autoinformada)después de dos dosis	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra infección Menni, 2021(67)	Cohorte prospectiva Reino unido	Total personas vacunados: 627.383 Total dosis: 655.590 Total una dosis de BNT162b2: 282.103 Total segundas dosis BNT162b2: 28.207 Total una dosis de ChAdOx1 nCoV-19: 345.280	60% (49-68) para ChAdOx1 nCoV 19, 12 días después de la primera dosis 69% (66-72) para BNT162b2 a los 21-44 días y el 72% (63-79) para después de 45 a 59 días	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad hospitalización contra Vasileiou E(68)	Cohorte prospectiva Escocia	Total vacunados: 1331993 entre el 8 de diciembre de 2020 y el 22 de febrero de 2021	91% (85-94) para BNT162b2 entre 28 y 34 días después de la vacunación. 88% (75-94) para ChAdOx1 entre 28 y 34 días después de la vacunación.	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra infección Bernal,2021(59).	Datos sistema vigilancia-Inglaterra		61% (51-69%) para BNT162b2 de 28 a 34 días después de la vacunación. 60% (41-73%) para ChAdOx1 de 28 a 34 días 73% (27-90%) para ChAdOx1 a partir del día 35 en adelante	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad: mortalidad Bernal, 2021(69).	Datos sistema vigilancia-Inglaterra		85% efectiva para prevenir la muerte por COVID-19 (BNT162b2)	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra infección (2 dosis) Hass E, 2021 (70)	Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. 24 de	Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban	95,3% (94,9-95,7) \geq 7 días después de la segunda dosis	⊕⊕○○ BAJA

	enero al 3 de abril de 2021	completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2		
Efectividad contra infección en asintomáticos (2 dosis) Hass E, 2021 (70)	Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. 24 de enero al 3 de abril de 2021	Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2	91,5% (90,7–92,2)	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra infección en sintomáticos (2 dosis) Hass E, 2021 (70)	Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. 24 de enero al 3 de abril de 2021	Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2	97.0% (96.7–97.2)	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra hospitalización (2 dosis) Hass E, 2021(70)	Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. 24 de enero al 3 de abril de 2021	Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2	97.2% (96.8–97.5)	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra hospitalización casos graves o críticos (2 dosis) Hass E, 2021(70)	Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. 24 de enero al 3 de abril de 2021	Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2	97.5% (97.1–97.8)	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad mortalidad (2 dosis) Hass E, 2021(70)	Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel. 24 de enero al 3 de abril de 2021	Para el 3 de abril de 2021, 4.714.932 (72.1%) de 6538911 personas de 16 años o más estaban completamente vacunadas con dos dosis de BNT162b2	96,7% (96,0–97,3)	⊕⊕○○ BAJA
Efectividad contra hospitalización Tenforde, 2021, (71)	Estudio casos- controles EEUU.	Total 417 adultos ≥65 años; 187 casos; 230 controles	94% (49-99) con dos dosis con mRNA-1273 ó BNT162b2 64%(28-82) una dosis con mRNA-1273 ó BNT162b2	⊕⊕○○ BAJA
<p>Población: Participantes ≥18 años</p> <p>Intervención: Moderna mRNA-1273</p> <p>Comparación: Placebo</p>				

Eficacia (hospitalización debido a COVID-19) Moderna, 2020(15,16) Baden, 2020 (17)	ECA	Total 30351 Intervención: 15184 Placebo: 15170	Intervención: 1/14134 (0.0%) Placebo: 9/14073 (0.1%) RR (0.01 a 0.89) Eficacia 89% (13% a 99%).	⊕⊕⊕○ MODERADO Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años. Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.
Eficacia (COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio) Moderna, 2020(15,16) Baden, 2020 (17)	ECA	Total 30351 Intervención: 15184 Placebo: 15170	Intervención:11/14134 (0.1%) Placebo: 185/14073 (1.3%) RR (0.03 a 0.11) Eficacia: 94,1% (89,3% a 96,8%)	⊕⊕⊕⊕ ALTA Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.
Infección asintomática Moderna, 2020 (15,16) Baden, 2020 (17)	ECA	Total 30351 Intervención: 15184 Placebo: 15170	RR: 0,37 (0,20 a 0,68)	⊕○○○ MUY BAJA Las pruebas disponibles son indirectas porque representan 1) la prueba del SARS-CoV-2 en un solo momento, 2) la evaluación después de una dosis y 3) un período de seguimiento corto. Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.
Eficacia posterior primera dosis (mediana de seguimiento 28 días; rango 1 a 108) Public Health England(46)	ECA		Eficacia: 80,2% (IC del 95%: 55,2%, a 92,5%).	⊕○○○ MUY BAJA Estos resultados no han sido revisados por pares
Reacciones adversas (serias) Moderna, 2020(15,16) Baden, 2020 (17)	ECA	Total 30351 Intervención: 15184 Placebo: 15170	Intervención: 147/15385 (1.0%) Placebo: 153/15366 (1.0%) RR (0.77 a 1.20)	⊕⊕⊕○ MODERADO Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.
Reactogenicidad, grado ≥3 Moderna, 2020(15,16) Baden, 2020 (17)	ECA	Total 30351 Intervención: 15184 Placebo: 15170	Intervención 3308/15376 (21.5%) Placebo: 671/15362 (4.4%) RR (4.55 a 5.34)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Muerte por todas las causas	ECA	Total 30351 Intervención: 15184 Placebo: 15170	Intervención: 6/15184 (0.0%) Placebo: 7/15165 (0.0%) RR (0.29 a 2.55)	⊕○○○ MUY BAJA Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.

<p>Moderna, 2020(15,16) Baden, 2020 (17)</p>				<p>Es posible que las muertes por COVID-19 no hayan tenido tiempo de ocurrir</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>
<p>Población: Participantes ≥18 años</p> <p>Intervención: ChAdOx1 / AZD1222 DE Universidad Oxford / AstraZeneca</p> <p>Comparación: Placebo</p>				
<p>Eficacia (hospitalización debido a COVID-19)</p> <p>Voysey, 2020(21,22)</p>	<p>ECA</p> <hr/> <p>Todos los Ensayos</p>	<p>Total 11636 Intervención: 5807 Placebo:5829</p> <hr/> <p>Total 17178 Intervención: 8597 Placebo:8581</p> <p>(Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>10 casos todos en el grupo placebo</p> <hr/> <p>No hubo ingresos hospitalarios por COVID-19 en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 después del período inicial de exclusión de 21 días, y 15 días en el grupo control. (Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>El denominador no fue claramente reportado.</p> <p>Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>
<p>Eficacia (COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio) primaria, 14 días después de la segunda dosis</p> <p>Voysey, 2020(21,22)</p>	<p>ECA</p> <hr/> <p>Todos los Ensayos</p>	<p>Total 11636 Intervención: 5807 Placebo:5829</p> <hr/> <p>Total 17178 Intervención: 8597 Placebo:8581</p> <p>(Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>Intervención: 30/5807(0.5%) Placebo: 101/5829 (1.7%)</p> <p>Eficacia: 70.4% (54,8 a 80,6)</p> <hr/> <p>Intervención: 84/8597(1.0%) Placebo: 248/8581 (2.9%)</p> <p>Eficacia: 66.7% (57,4 a 74,0) (Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO</p> <p>Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>
<p>Eficacia posterior a la primera dosis, COVID 19 sintomático</p> <p>Voysey, (22)</p>	<p>ECA</p>	<p>Total 17178 Intervención: 8597 Placebo:8581</p> <p>(Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>Eficacia posterior 90 días de la primera dosis: 76.0% (59.3% a 85.9%)</p> <p>La eficacia de una sola dosis estándar contra cualquier infección positiva a NAAT fue de 63,9% (46.0% a 75.9%) de 22 a 90 días.</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO</p> <p>Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>

<p>Eficacia posterior a la primera dosis, COVID 19 sintomático</p> <p>Public Health England (46)</p>	<p>ECA</p>	<p>En profesionales de la salud Intervención: 12/7,998 Placebo 44/7,982</p>	<p>Eficacia de la vacuna desde el día 22 posterior a la primera dosis fue del 73.0% (48,79% a 85,76 %)</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA</p> <p>Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥18 años.</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p> <p>Restricto a profesionales de la salud</p> <p>Datos no publicados ni revisados por pares</p>
<p>Infección asintomática</p> <p>Voysey, 2020(21)</p>	<p>ECA</p>		<p>Media dosis: Intervención 7/ 1120 () Placebo: 17/ 1127()</p> <p>Eficacia: 59% Dos dosis estándar: Intervención: 22/2168 Placebo: 23/2223</p> <p>Eficacia: 4%</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA</p> <p>Estos datos requieren confirmación adicional (datos resultados secundarios)</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>
<p>Muerte por todas las causas</p> <p>Voysey, 2020(21,22)</p>	<p>ECA</p> <p>----- Todos los Ensayos</p>	<p>Total 11636 Intervención: 5807 Placebo:5829</p> <p>----- -</p>	<p>1 muerte en el grupo placebo</p> <p>----- reportaron siete muertes que se consideraron no relacionadas con la vacunación (dos en el grupo ChAdOx1 nCov-19 y cinco en el grupo control), incluida una muerte relacionada con COVID-19 en un participante del grupo control (Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>El denominador no fue claramente reportado.</p> <p>Es posible que las muertes por COVID-19 no hayan tenido tiempo de ocurrir durante el seguimiento</p>
<p>Reacciones adversas (serias)</p> <p>Universidad de Oxford(51)</p> <p>Voysey, 2020 (22)</p>	<p>ECA Fase II/III (reporte preliminar)</p> <p>----- Todos los Ensayos</p>	<p>Total: 560</p> <p>----- Total 24244 Intervención: 12282 Placebo: 11962 (Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>Intervención: 13</p> <p>----- Intervención: 108/12282(0,9%) Placebo: 127/11962 (1,1%) (Reporte 19 febrero 2021)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>Es posible que la población incluida en el ECA no represente a la población de 18 años o más.</p> <p>Imprecisión debido a la pequeña cantidad de eventos que se observaron.</p>

Población: Participantes ≥ 18 años (trabajadores de la salud)- Realizado en Brasil Intervención: Vacuna absorbida CoronaVac de sinovac Comparación: Placebo				
Desenlace	Tipo estudio	N.º de participantes	Tamaño del efecto/resultados	
Eficacia COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio) dos semanas después de la segunda dosis, >14 días de seguimiento Anvisa(25) Palacios, 2021(26)	ECA Participantes ≥ 18 años (trabajadores de la salud)- Realizado en Brasil	Total 12396 (con al menos una dosis) Total 9.823 (dos dosis) Intervención: 4953 Placebo:4870	Eficacia total 50,7% (36.0 a 62.0)	⊕⊕⊕○ MODERADO El análisis fue por protocolo los datos provienen de un análisis intermedio del ensayo, con un seguimiento de corta duración. Las estimaciones pueden cambiar a lo largo de un seguimiento más prolongado.
Eficacia casos leves que requirieron asistencia (≥ 3 puntos) Anvisa(25) Palacios, 2021(26)	ECA Participantes ≥ 18 años (trabajadores de la salud)- Realizado en Brasil	Total 12396 (con al menos una dosis) Total 9.823 (dos dosis) Intervención: 4953 Placebo:4870	Eficacia casos leves 83.7% (58.0 a 93.7)	⊕⊕⊕○ MODERADO El análisis fue por protocolo

<p>Eficacia en caso moderados a graves (≥ 4 puntos)</p> <p>Anvisa(25)</p> <p>Palacios, 2021(26)</p>	<p>ECA</p> <p>Participantes ≥18 años (trabajadores de la salud)- Realizado en Brasil</p>	<p>Total 12396 (con al menos una dosis) Total 9.823 (dos dosis) Intervención: 4953 Placebo:4870</p>	<p>Eficacia casos moderados a graves 100 % (56.4-100.0)</p>	<p>⊕⊕○○ BAJO</p> <p>El análisis fue por protocolo Medido desde 14 días después de la segunda dosis hasta una mediana de seguimiento de 2 meses</p>
<p>Tasa de protección de dos dosis de vacuna para COVID-19 sintomático confirmado por RT-PCR (2 semanas después de la segunda dosis de vacunación)</p> <p>Sinovac (22)</p>	<p>ECA fase III Turquía</p> <p>Grupo 1 Adultos entre 18 y 59 años</p>	<p>Total 1322 Intervención:752 Placebo:570</p>	<p>Eficacia Global 91,25% (71,25 a 97,34)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares</p>
<p>Infección sintomática por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR después de la 2 dosis (14 días a 6 meses después de la segunda dosis de vacunación)</p> <p>Sinovac (22)</p>	<p>ECA fase III Indonesia</p> <p>Adultos entre 18 y 59 años</p>	<p>Total 1620 Intervención:810 Placebo:810</p>	<p>Eficacia Global 65,30%</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares</p>

<p>Efectividad infecciosa sintomática 14 días posterior con al menos una dosis</p> <p>Hitchings, 2021(66)</p>	<p>Casos y Controles (Manaus- Brasil)</p>	<p>Total 2.606</p> <p>Controles: 393 (pares*)</p> <p>Casos 135 (pares*)</p> <p>*con y sin enfermedad sintomática</p>	<p>efectividad ajustada: 49,6%; (11,3 - 71,4)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>Estos resultados no han sido revisados por pares. Confusión residual</p> <p>Imprecisión</p>
<p>Efectividad contra cualquier infección por SAR-CoV2 14 días posterior con al menos una dosis</p> <p>Hitchings, 2021(66)</p>	<p>Casos y Controles (Manaus- Brasil)</p>	<p>Total 2.606</p> <p>Controles: 393 (pares*)</p> <p>Casos 135 (pares*)</p> <p>*con y sin enfermedad sintomática</p>	<p>35.1% (-6,6 - 60,5)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA</p> <p>Estos resultados no han sido revisados por pares. Confusión residual</p> <p>Imprecisión</p>
<p>Reacciones adversas</p> <p>Wu(55)</p>	<p>ECA Fase I/II</p>	<p>422 participantes inscritos recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo (72 en la fase 1 y 349 en la fase 2) y se incluyeron en la población de seguridad</p>	<p>CoronaVac es seguro y bien tolerado en adultos mayores.</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO</p> <p>Dos participantes (0,5%) pasaron a un grupo diferente debido a que recibieron por error una intervención a la que no estaban asignados. Se utilizó el análisis de tratamiento para los resultados de seguridad</p>
<p>Reacciones adversas</p> <p>Zhang(56)</p>	<p>ECA Fase I/II</p>	<p>743 participantes recibieron una dosis de la vacuna CoronaVac (n = 143 para la fase I y n=600 para la fase II; población de seguridad).</p>	<p>Fase I: Se notificó un caso de hipersensibilidad aguda con manifestación de urticaria 48h después de la primera dosis de la vacuna del estudio en el grupo de 6 µg (uno [4%] de 24) en la cohorte de vacunación de los días 0 y 14, que se clasificó como grave y considerado posiblemente relacionado con la vacunación. El participante recibió clorfenamina y dexametasona y se recuperó en 3 días, y no se observó una reacción similar después de la segunda dosis de vacuna. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna dentro de los 28 días posteriores a la vacunación.</p> <p>Fase II: no se reportaron eventos adversos graves</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO</p> <p>El código de asignación al azar se asignó a cada participante en secuencia en el orden de inscripción, y luego los participantes recibieron los productos de investigación etiquetados con el mismo código. No hay asignación al azar específica entre las cohortes del programa. La secuencia de asignación entre los grupos de vacunas y el placebo se generó de manera adecuada. Ocultamiento de la asignación poco claro.</p>
<p>Población: Participantes ≥18 años</p>				

Intervención: Vacuna Ad26COVS de Janssen				
Comparación: Placebo				
<p>Eficacia Única dosis Después de 28 días</p> <p>Sadoff, 2021(24)</p> <p>Johnson & Johnson (3,23)</p>	<p>ECA</p> <p>Estados Unidos, Sudáfrica y Brasil</p>	<p>Total 43783 Intervención: 21895 Placebo:21888</p> <p>Datos para eficacia:39321 Intervención: 19630 Placebo: 19691</p>	<p>Intervención 66/ 19630 Placebo: 193/ 19691</p> <p>Eficacia general 66.1% (55.0-74.8)(prevenir COVID 19 moderado a grave) Eficacia:85% prevenir COVID 19 severo critico</p> <p>EEUU:72% (58.2-81.7)-de eficacia en prevenir COVID 19 moderado a grave) Y 85.9% (-9.4-99.7) prevenir COVID 19 severo critico</p> <p>Brasil 68.1%(48.8-80.7) de eficacia en prevenir COVID 19 moderado a grave) Y 87.6% (7.8-99.7) prevenir COVID 19 severo critico</p> <p>Sudáfrica: 64.0%(41.2 – 78.7) de eficacia en prevenir COVID 19 moderado a grave) Y 81.7% (46.2-95.4) prevenir COVID 19 severo critico</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA</p> <p>Se evaluó una desviación importante del protocolo que posiblemente afecte la eficacia (criterios de inclusión / exclusión; recibió tratamiento o dosis incorrectos; recibió un medicamento concomitante no permitido; otro) Dado que estamos evaluando el efecto de la asignación a la intervención (efecto por intención de tratar), se consideró que los datos se analizaron de manera inapropiada.</p>
<p>Eficacia Única dosis Después de 14 días</p> <p>Sadoff, 2021(24)</p>	<p>ECA</p> <p>Estados Unidos, Sudáfrica y Brasil</p>	<p>Total 43783 Intervención: 21895 Placebo:21888</p> <p>Datos para eficacia:39321 Intervención: 19630 Placebo: 19691</p>	<p>Intervención 116 / 19630 Placebo: 348/ 19691</p> <p>Eficacia: 66.3%(59.0-71.8) (prevenir COVID 19 moderado a grave) Eficacia:76.3(57.9-87.5%) prevenir COVID 19 severo critico</p> <p>EEUU:74.4% (65.0-81.6)-de eficacia en prevenir COVID 19 moderado a grave) Y 78.0% (33.1-94.6) prevenir COVID 19 severo critico</p> <p>Brasil 66.2%(51.0-77.1) de eficacia en prevenir COVID 19 moderado a grave) Y 81.9% (17-98.1) prevenir COVID 19 severo critico</p> <p>Sudáfrica: 52%(30.3 – 67.4) de eficacia en prevenir COVID 19 moderado a grave) Y 73.1% (40.0-89.4) prevenir COVID 19 severo critico</p>	<p>⊕⊕○○ BAJA</p> <p>Se evaluó una desviación importante del protocolo que posiblemente afecte la eficacia (criterios de inclusión / exclusión; recibió tratamiento o dosis incorrectos; recibió un medicamento concomitante no permitido; otro) Dado que estamos evaluando el efecto de la asignación a la intervención (efecto por intención de tratar), se consideró que los datos se analizaron de manera inapropiada.</p> <p>Imprecisión</p>

Johnson & Johnson (3,23)				
Reacciones adversas Sadoff 2021 (52)	ECA Fase II/III		Cinco eventos adversos graves: un caso de hipotensión que el investigador consideró no relacionado con la vacuna debido a un historial de hipotensión recurrente; un caso de nefrolitiasis bilateral en un participante con antecedentes de cálculos renales (no relacionados); un caso de neumonía por legionella (no relacionado); un empeoramiento de la esclerosis múltiple, que había permanecido sin diagnosticar durante aproximadamente 8 a 10 años sobre la base de los hallazgos de la resonancia magnética (no relacionado); y un caso de fiebre que resultó en hospitalización por sospecha de Covid-19. En el último caso, el participante se recuperó en 12 horas y, posteriormente, el investigador consideró que la fiebre estaba relacionada con la vacuna	NA
Población: Participantes ≥ 18 años Intervención: Vacuna Sputnik V Comparación: Placebo				
Eficacia (proporción de participantes con COVID-19 confirmado por PCR desde el día 21 después de recibir la primera dosis) Logunov (28)	ECA	Total 21977 Intervención: 16501 Placebo: 5476 Total 19866 recibieron dos dosis	Intervención: 16/14.964(0,1%) placebo: 62/4902 (13%) Eficacia: 91,6% (85,6 a 95,2).	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Reacciones adversas Logunov (28)	ECA	Total 21977 Intervención: 16501 Placebo: 5476 Total 19866 recibieron dos dosis	Intervención: 45/16,427(0,3%) Placebo: 23/5435 (0,4%) presentaron eventos adversos graves; ninguno se consideró asociado con la vacunación,	⊕⊕⊕○ MODERADO El denominador reportado no es claro. Es posible que la población incluida en el ECA no represente a todas las personas ≥ 18 años.
Mortalidad Logunov (28)	ECA	Total 21977 Intervención: 16501 Placebo: 5476 Total 19866 recibieron dos dosis	Cuatro muertes durante el estudio (tres [$<0,1\%$] de 16 427 participantes en el grupo de vacuna y una [$<0,1\%$] de 5435 participantes en el grupo de placebo), ninguna de las cuales se consideró relacionada con la vacuna.	⊕○○○ MUY BAJA El denominador reportado no es claro. Es posible que las muertes por

				COVID-19 no hayan tenido tiempo de ocurrir durante el seguimiento
Fuente: los datos que se presentan en este cuadro provienen de los 20 artículos/informes incluidos y de la evaluación de la calidad de la evidencia GRADE				

4. Conclusiones

Los datos disponibles indican que las vacunas BNT162b2 de Pfizer-BioNTech; mRNA-1273 de Moderna, ChAdOx1/ AZD1222 de la Universidad Oxford / AstraZeneca, Ad26COVS de Janssen (Johnson & Johnson), CoronaVac de Sinovac y Sputnik V son eficaces para prevenir el COVID-19 sintomático con alta a moderada certeza de la evidencia. Adicionalmente presentan un perfil de seguridad aceptable. A pesar de las diferencias en cuanto a la eficacia en las vacunas presentadas en este resumen, que varían entre el 50.4% (CoronaVac) y 95% (BNT162b2 de Pfizer-BioNTech), es importante resaltar el potencial que cada una de ellas tiene para reducir significativamente la carga de enfermedades graves y mortalidad por COVID-19. Los sistemas de salud de los países, al proporcionar vacunas que cumplan el umbral mínimo de eficacia estipulado por la OMS ($\geq 50\%$), que sean seguras y bien toleradas, están contribuyendo enormemente a dar respuesta a la emergencia en salud pública que viene enfrentado el mundo ante la pandemia del COVID-19. Para poder cumplir con una adecuada cobertura de inmunización, se hace indispensable disponer de varias opciones de vacunas para prevenir el COVID-19, inevitablemente, algunas funcionarán mejor que otras, pero brindar protección a la mayor cantidad de personas posible es la prioridad de los sistemas de salud.

Los datos presentados en este resumen de evidencias demuestran que los beneficios conocidos y potenciales de las vacunas son mayores que los daños conocidos y potenciales de la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Es necesario realizar seguimiento a las cohortes vacunadas para verificar el estado de las personas con el fin de identificar posibles efectos secundarios y eventos adversos después de la vacunación contra la COVID-19.

5. Recomendaciones para los profesionales de la salud

Los proveedores y los profesionales de salud deben comunicar a las personas que reciben cualquier tipo de vacunas para la prevención del COVID-19 o a sus cuidadores información congruente, completa y clara respecto a sus beneficios, riesgos, contraindicaciones, aspectos de seguridad y recomendaciones de alarma y seguimiento.

Se debe explicar que existe limitada evidencia respecto a cuánto pueden reducir las vacunas COVID-19 la transmisión en la población general y cuánto tiempo dura la protección, por lo cual se debe dar cumplimiento estricto a los lineamientos de prevención y bioseguridad: uso de tapabocas, lavado de manos, distanciamiento mayor a 2 metros, evitar multitudes, espacios cerrados y sin ventilación

Se deben generar sistemas de farmacovigilancia para identificar y responder rápidamente a cualquier evento adverso que ocurra en un receptor después de la vacunación (ESAVI), incluyendo: errores de administración de vacunas, eventos adversos graves, casos de síndrome inflamatorio multisistémico, casos de COVID-19 que

resultan en hospitalización o muerte. Se recomienda notificar cualquier otro evento adverso clínicamente significativo, incluso si no es claro que este asociado a la vacunación.

Realizado por:

Lina Sofía Morón-Duarte, Kelly Chacón, María Paula Gutiérrez, Ilich de la Hoz, Nancy Yomayusa. Instituto Global de Excelencia Clínica, Junio de 2021

Referencias

1. ClinicalTrials.gov. COVID, SARS-CoV-2, Vaccination.
2. Rego GNA, Nucci MP, Alves AH, Oliveira FA, Marti LC, Nucci LP, et al. Current Clinical Trials Protocols and the Global Effort for Immunization against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2020 Aug;8(3).
3. U.S. Food and Drug Administration. Janssen COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. 2020;564:1–9.
4. FDA. Vrbpac V, Document B. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (BNT162, PF-07302048) VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT MEETING DATE: 10 December 2020. 2020;23(December).
5. FDA. Advisory Committee Meeting FDA Review of Efficacy and Safety of Moderna COVID-19 Vaccine Emergency Use Authorization Request. 2020;
6. EMA. EMA receives application for conditional marketing authorisation of Moderna COVID-19 vaccine. 2020.
7. EMA. Update on assessment of the BioNTech and Pfizer BNT162b2 vaccine marketing authorisation application. 2020.
8. WHO. WHO lists two additional COVID-19 vaccines for emergency use and COVAX roll-out.
9. The Gamaleya Center. Sputnik V.
10. Kocourkova A, Honegr J, Danova KK and J. Vaccine Ingredients: Components that Influence Vaccine Efficacy. Vol. 17, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2017. p. 451–66.
11. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2018;48(2):231–41.
12. Copyright © 2020 MU and EPIA rights reserved. GRADEpro software. 2020.
13. 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 Dec;
14. Pfizer and BioNTech. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study. 2020.
15. Moderna. Moderna’s COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. 2020.
16. FDA - Moderna. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Presentation MRNA-1273 SPONSOR BRIEFING DOCUMENT VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE MEETING DATE : 17 DECEMBER 2020 AVAILABLE FOR PUBLIC RELEASE. 2020.
17. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec;
18. BioNTech P. Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study [Internet]. 2021. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20210401005365/en/>
19. Frenck RW, 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* [Internet]. 2021 May 27;

- Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
20. Moderna. Moderna Announces TeenCOVE Study of its COVID-19 Vaccine in Adolescents Meets Primary Endpoint and Plans to Submit Data to Regulators in Early June Media : [Internet]. 2021. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/12031/pdf>
 21. 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* (London, England). 2020 Dec;S0140-6736(20)32661-1.
 22. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021 Feb;
 23. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial [Internet]. 2021. Available from: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>
 24. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 21; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
 25. Anvisa AN de VS o. Uso emergencial: confira votos, relatório e apresentações da reunião.
 26. Palacios, Ricardo and Batista, Ana Paula and Albuquerque, Camila Santos Nascimento and Patiño, Elizabeth González and Santos, Joane do Prado and Tilli Reis Pessoa Conde, Mônica and Pirelli, Roberta de Oliveira and Pereira Júnior, Luiz Carlos and Raboni,. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study [Internet]. 2021. p. 67. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2399299
 27. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.31.21254494. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/04/01/2021.03.31.21254494.abstract>
 28. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheplyakov D V, Tukhvatulin AI, Zubkova O V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* [Internet]. 2021 Feb 20;397(10275):671–81. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
 29. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021 May 3; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
 30. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayres F, Mhlanga D, Oosthuysen B, et al. Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351). *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 7; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104192>
 31. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 17;384(15):1466–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>
 32. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
 33. Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 7; Available from:

- <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103740>
34. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the Brazilian P.1 strain of SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.12.435194. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2021/03/19/2021.03.12.435194.abstract>
 35. Parry, Helen Marie and Tut, Gokhan and Faustini, Sian and Stephens, Christine and Saunders, Philip and Bentley, Christopher and Hilyard, Katherine and Brown, Kevin and Amirthalingam, Gayatri and Charlton, Sue and Leung, Stephanie and Chiplin E and C. BNT162b2 Vaccination in People Over 80 Years of Age Induces Strong Humoral Immune Responses with Cross Neutralisation of P.1 Brazilian Variant [Internet]. 2021. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2399299
 36. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 May 5; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974>
 37. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.05.22.21257658. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/05/24/2021.05.22.21257658.abstract>
 38. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* [Internet]. 2021 Jun 11; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3)
 39. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 17;384(15):1468–70. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102179>
 40. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani C V, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2021 Apr;397(10282):1351–62.
 41. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021 Mar;
 42. England PH. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant [Internet]. Available from: https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view_file/479607329?_com_liferay_document_library_web_portlet_DLPortlet_INSTANCE_v2WsRK3ZIEig_redirect=https%253A%252F%252Fkhub.net%253A443%252Fweb%252Fphe-national%252Fpublic-library%252F-%25
 43. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* [Internet]. 2021 Jun 16; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
 44. Corchado-Garcia J, Puyraimond-Zemmour D, Hughes T, Cristea-Platon T, Lenehan P, Pawlowski C, et al. Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.04.27.21256193. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/04/30/2021.04.27.21256193.abstract>
 45. Skowronski DMSG. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb;
 46. Public Health England. Annex A: Report to JCVI on estimated efficacy of a single dose of Pfizer BioNTech (BNT162b2 mRNA) vaccine and of a single dose of ChAdOx1 vaccine (AZD1222). 2020;1–5.
 47. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *The New England journal of medicine*. United States; 2021.
 48. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase

- 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020/07/20. 2020 Aug;396(10249):467–78.
49. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2020;
 50. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2020;
 51. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* (London, England). 2021 Dec;396(10267):1979–93.
 52. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Jan;
 53. Goepfert PA, Fu B, Chabanon A-L, Bonaparte MI, Davis MG, Essink BJ, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase 1–2, dose-ranging study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 May 3; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00147-X)
 54. Walsh EE, Frenck RWJ, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Dec;383(25):2439–50.
 55. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;
 56. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):181–92.
 57. Sanofi and GSK. Sanofi and GSK COVID-19 vaccine candidate demonstrates strong immune responses across all adult age groups in Phase 2 trial [Internet]. 2021. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312>
 58. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet*. 2021 Feb;
 59. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Feb;
 60. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March [Internet]. 2021. p. 70(13);495–500. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm?s_cid=mm7013e3_w#T1_down
 61. Britton A, Jacobs Slifka KM, Edens C et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Residents of Two Skilled Nursing Facilities Experiencing COVID-19 Outbreaks — Connecticut, December 2020–February 2021 [Internet]. 2021. p. 70:396–401. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7011e3.htm?s_cid=mm7011e3_#T1_down
 62. Hall, Victoria Jane and Foulkes, Sarah and Saei, Ayoub and Andrews, Nick and Oguti, Blanche and Charlett, Andre and Wellington, Edgar and Stowe, Julia and Gillson, Natalie and Atti, Ana and Islam, Jasmin and Karagiannis, Ioannis and Munro K and K. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study) [Internet]. 2021. Available from:

- https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3790399
63. Rossman H, Shilo S, Meir T, Gorfine M, Shalit U, Segal E. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat Med* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01337-2>
 64. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Gethings O, Vihta K-D, et al. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.04.22.21255913. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/04/23/2021.04.22.21255913.abstract>
 65. Parry H, Bruton R, Stephens C, Brown K, Amirthalangam G, Hallis B, et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.05.15.21257017. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/05/17/2021.05.15.21257017.abstract>
 66. Hitchings MDT, Ranzani OT, Scaramuzzini Torres MS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.04.07.21255081. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/04/07/2021.04.07.21255081.abstract>
 67. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 May 10; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3)
 68. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021 May 1;397(10285):1646–57. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2)
 69. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.01.21252652. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/03/02/2021.03.01.21252652.abstract>
 70. 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* [Internet]. 2021 May 10; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
 71. Tenforde MW, Olson SM, Self WH et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥65 Years — United States, January–March 2021 [Internet]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:674–679. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e1>. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e1.htm#:~:text=In a multistate network of,adults aged ≥65 years.>
 72. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 16;325(11):1101–2. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1967>
 73. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 16; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>
 74. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S

- Vaccination. N Engl J Med [Internet]. 2021 Apr 14; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2105869>
75. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med [Internet]. 2021 Apr 9; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>
 76. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med [Internet]. 2021 Apr 9; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
 77. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA [Internet]. 2021 Apr 30; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>
 78. Shay DK, Gee J, Su JR et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:680–684. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e2external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e2external%20icon) [Internet]. 2021. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e2.htm?s_cid=mm7018e2_w#contribAff
 79. GOV.UK. Research and analysis Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting [Internet]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
 80. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med [Internet]. 2021 Apr 21; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
 81. EMA. Vaxzevria: EMA advises against use in people with history of capillary leak syndrome [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-ema-advises-against-use-people-history-capillary-leak-syndrome>

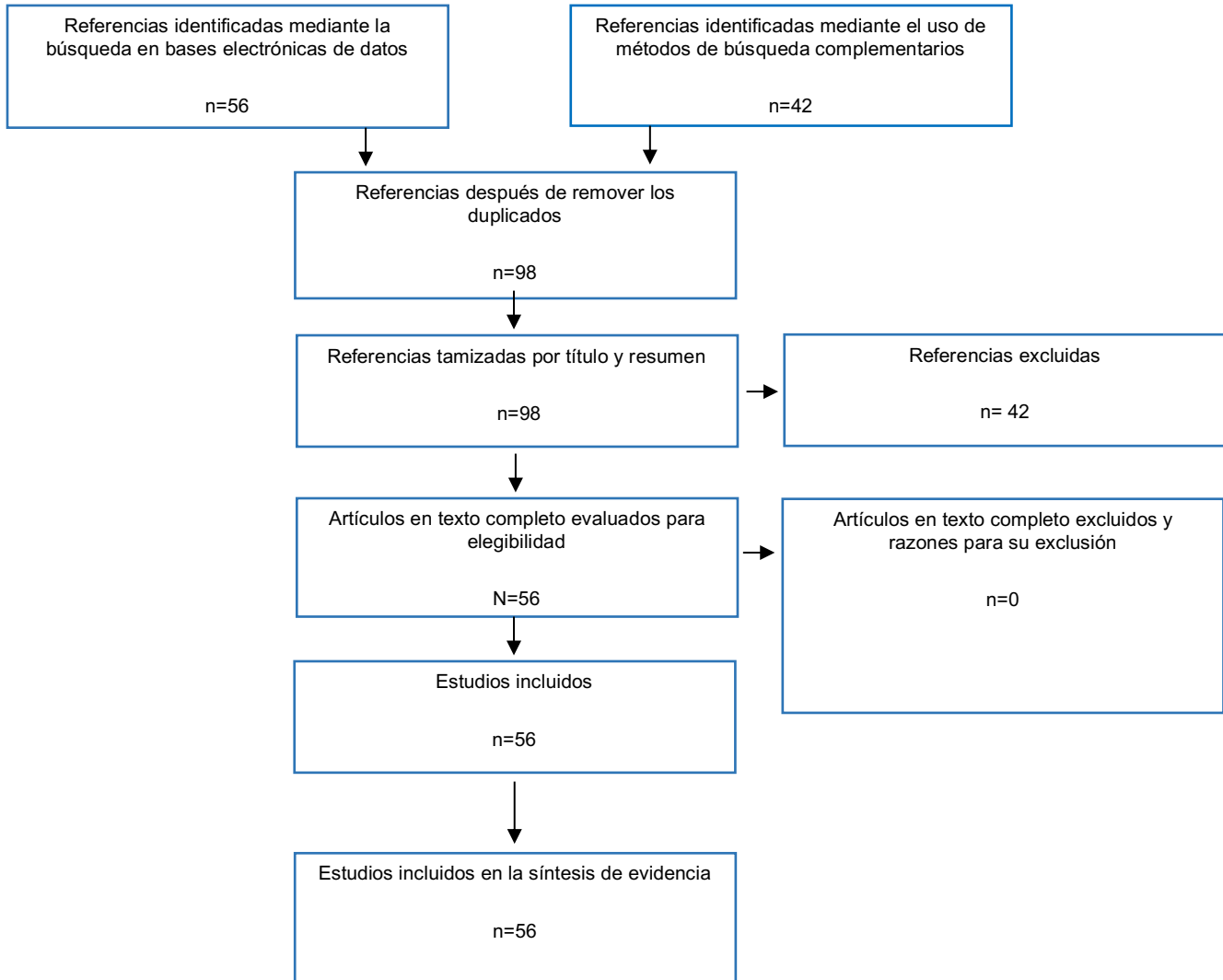
2. Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Tipo de búsqueda	Electrónica
Base de datos	PubMed
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Clinical trials/Randomized Controlled Trial
Estrategia de búsqueda	("covid19"[All Fields] AND ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])

Referencias identificadas	56
---------------------------	----

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.





Instituto Global de
Excelencia Clínica

Anexo 3. Revisión Sistemática Rápida de Evidencia: eficacia y seguridad vacunas contra SARS CoV2/COVID-19. (RESUMEN)

Nombre/vacuna	Pfizer/BioNtech BNT162b2	Moderna mRNA-1273	AstraZeneca/Oxford ChAdOx1-S/AZD 1222	Janssen (Johnson & Johnson) Ad26COVS1	CoronaVac de Sinovac	Gamaleya Institute (Sputnik V)
Tipo de Vacuna	mRNA en nanopartículas lipídicas	mRNA en nanopartículas lipídicas	vector de adenovirus no replicante	vector de adenovirus no replicante	Virus SARS-CoV-2 inactivado.	Dos adenovirus humanos transportadores de ADN
Administración	Inyección intramuscular	Inyección intramuscular	Inyección intramuscular	Inyección intramuscular	Inyección intramuscular	Inyección intramuscular
Población no incluida	<p>participantes con afección médica o psiquiátrica incluida la ideación suicida activa del último año, historial de reacción adversa grave a una vacuna, participación en otra investigación de COVID-19, diagnóstico previo de COVID-19, embarazo y lactancia.</p> <p>En la fase 1 excluyó participantes con alto riesgo de COVID-19 grave incluyendo multimorbidos. En las fases 1 y 2 excluyó participantes con infección por el VIH, el virus de la hepatitis B o C.</p>	<p>Historial de infección por SARS-CoV 2 o contacto cercano</p> <p>Viaje fuera del país en los últimos 15 días</p> <p>Embarazo o lactancia</p> <p>Administración previa de una vacuna contra la COVID-19</p> <p>Condición médica importante</p> <p>Uso de sustancias alucinógenas o alcohol</p> <p>Participación en otro ensayo clínico en el corto plazo</p>	<p>Estado inmunosupresor o inmunodeficiente confirmado o sospechado</p> <p>Enfermedad, trastorno o hallazgo significativo</p> <p>Terapia de vacuna previa o concomitante para COVID-19</p>	<p>Excluye participantes con enfermedad aguda clínicamente significativa, temperatura mayor o igual a 38 °C dentro de las 24 horas anteriores a la dosis. Además, si los participantes planean recibir dosis de vacunas activas autorizadas dentro de los 14 días antes o después de la administración de la dosis.</p> <p>Si el participante ha recibido vacunas contra el coronavirus o recibió previamente un medicamento experimental tanto para la prevención de la COVID-19 como para otras enfermedades, dispositivos médicos invasivos u otras intervenciones experimentales.</p>	<p>Excluye mujeres en embarazo y lactancia.</p> <p>Participantes con enfermedad neurológica, cardíaca, pulmonar, hepática o renal no controladas.</p> <p>Neoplasias (excepto carcinoma de células basales), inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y enfermedades autoinmunes no controladas</p> <p>Enfermedad conductual, cognitiva o psiquiátrica.</p> <p>Historia de asplenia.</p> <p>Uso de regímenes de terapia inmunosupresora dentro de los seis meses previos y con corticoesteroides 3 meses previos..</p> <p>Antecedentes de trastornos hemorrágicos.</p>	<p>participantes que hayan recibido otro tipo de inmunización en el último mes, uso de esteroides, medicamentos inmunosupresores, embarazo, lactancia, síndrome coronario, tuberculosis, alergia comprobada a los compuestos de la vacuna, adicción a drogas o alcohol, anorexia, personal del centro, empleados o sus familias, tatuajes de gran tamaño en el área de punción, neutropenia, neoplasma, historial de esplenectomía y donantes de sangre o plasma.</p>
Dosis	2 dosis 21 días de diferencia	2 dosis 28 días de diferencia	2 dosis 28 días de diferencia	1 dosis	2 dosis	2 dosis 21 días de diferencia
Detección de anticuerpos	7 días después del refuerzo	14 días después del refuerzo	15 días después del refuerzo	28 días posterior a la dosis única	28 días posterior a la primera dosis.	28 días después del refuerzo
Volumen de producción	50 M (2020) 1,3B (2021)	20M (2020) 0,5 - 1 B (2021)	3B (2021)	1B (2021)	300 millones al año	Sin reporte

planeado						
Almacenamiento requerido	-70C	(-20 °C)	2-8°C	2-8°C	2-8°C	2-8°C
Vida Útil después de descongelada	5 días	30 días	180 días	180 días	1	usar dentro de las dos horas de descongelación, no volver a congelar
Numero de dosis por vial	5 a 6	10	No reporta	No reporta	1 (monodosis)	5
Reclutamiento del ensayo en fase III	43.000 (16 a 85 años)	30.000 (>18 años)	11.500 (>18 años)	Una dosis: 60.000 Dos dosis: 30.000 (>18 años)	12688 (Brasil) (≥18 años)	21977(>18 años)
% de población de alto riesgo en el ensayo fase III (>55 años)	40,90%	42%	12,20%	N.A	5,10% en mayores de 60 años	N.A
Eficacia	52% después de la primera dosis (IC95%29.5-68.4); 94.6% 7 días después de la segunda dosis (IC95%:89.9%-97.3%) 91.3% después de seis meses de la segunda dosis (IC95%89,0 a 93,2) 100% (IC del 95%, 75,3 a 100) en adolescentes 12-15 años	92.1% 14 días después de la primera dosis (IC95%:68.8%-99.1%); 94.1% 14 días después de la segunda dosis (IC95%:89.3-96.8) 100% en adolescentes de 12-17 años	64.1% después de la primera dosis (IC95%50.5-73.9) 70,4% 14 días después de la segunda dosis (IC95%:54.8-80.6)	Después de 28 días vacunación: Eficacia general 66% (prevenir COVID 19 moderado a grave) Eficacia: 85% prevenir COVID 19 severo a critico Después de 28 días en casos moderados a severos: 72% de eficacia en los EE. UU., 66% en América Latina y 57% en Sudáfrica, Después de 14 días: Eficacia: 67% (prevenir COVID 19 moderado a grave) Eficacia:77% prevenir COVID 19 severo a critico Después de 14 días en casos moderados a severos: 74.4% de eficacia en los EE. UU., 52.0% en América Latina	50.7% 14 días después de la segunda dosis (IC 95% 36.0 a 62.0), Brasil 83.7% casos leves, 14 dias despues de la segunda dosis (IC 95%58.0 a 93.7), Brasil 65% en Indonesia 91.25% en Turquía	87.6% 14 días después de la primera dosis (IC95%81.1-91.8); 91,1% 7 días después de la segunda dosis (IC95%:83.8-95.1)

				y 66.2% en Sudáfrica,		
Eficacia contra COVID 19 moderado/Severo	<p>88.9% después de la primera dosis (IC95% 20.1-99.7)</p> <p>100% después de la dosis 1 hasta antes de la dosis 2 (IC 95%-51.5, 100.0)</p> <p>100% desde la segunda dosis hasta 7 días después de aplicada (IC95%-3800.0, 100.0)</p> <p>75% ≥7 días después de la segunda dosis (IC 95%-152.6, 99.5)</p> <p>100% después de seis meses de la segunda dosis, definición de severidad según el CDC (IC del 95%: 88,0 a 100,0)</p> <p>95,3% después de seis meses de la segunda dosis, definición de severidad según la FDA (IC del 95%: 71,0 a 99,9)</p>	100% 14 días después de la segunda dosis (IC 95% no estimado)	100%, 21 días después de la primera dosis	85% después de 28 días en casos severos 100% después de 49 días en casos severos	Eficacia en casos moderados a graves 100 % (IC 95%: 56.4-100.0), 14 días posterior segunda dosis, Brasil	100% 21 días después de la primera dosis (IC95%94.4-100)
Infección asintomática	Sin reporte	RR: 0,37; IC del 95%: 0,20; 0,68	59% en grupo de media dosis seguida de dosis estándar 4% en grupo de dos dosis estándar	Sin reporte	Sin reporte	Sin reporte
Efectividad	<p>Cohorte Sheba Israel (N=7.214) 47% COVID -19 sintomático, 1 a 14 días después de la primera dosis (IC del 95%: 17 a 66)</p> <p>Cohorte Sheba Israel (N=7.214) 85% COVID -19 sintomático, 15 a 28 días después de la primera dosis</p>	<p>Cohorte <u>HEROES-RECOVER</u> (N=3.950) 80% inmunidad parcial ≥14 días después de la primera dosis hasta antes de la segunda dosis (IC95%: 59 a 90)</p> <p>Cohorte <u>HEROES-RECOVER</u> (N=3.950) 90% inmunidad completa ≥14 días después de la</p>	<p><u>Cohorte prospectiva Reino unido</u> 60% (49-68), 12 días después de la primera dosis.</p> <p><u>Cohorte prospectiva Escocia</u> 88% (75-94) entre 28 y 34 días después de la vacunación (contra hospitalización).</p>	Sin reporte	Casos y Controles (N=2606), Manaus Brasil, la variante P.1 representó el 75% de las muestras genotipadas de SARS-CoV-2 en el pico de su epidemia. Efectividad infección sintomática 14 días posterior con al menos una dosis: 49,6% (IC 95% 11.3 a 71.4)	Sin reporte

<p>(IC del 95%: 71 a 92)</p> <p>Cohorte poblacional Israel (N=1193236) 94% COVID -19 sintomático, ≥7 días después de la segunda dosis (IC del 95%: 87-98)</p> <p>Cohorte <u>HEROES-RECOVER</u> (N=3.950) 80% inmunidad parcial ≥14 días después de la primera dosis hasta antes de la segunda dosis (IC del 95%: 59 a 90)</p> <p>Cohorte <u>HEROES-RECOVER</u> (N=3.950) 90% inmunidad completa ≥14 días después de la segunda dosis (IC del 95%: 68 a 97)</p> <p><u>Cohorte centro enfermería especializada en Connecticut</u>(N=463) 63% ≥7 días después de la segunda dosis (IC 95%: 33% a 79%)</p> <p><u>Cohorte SIREN</u> (N= 23.324) 72% ≥21días después de la primera dosis (IC del 95%: 58 a 86)</p> <p><u>Cohorte SIREN</u> (N= 23.324) 85% ≥7días después de la segunda dosis (IC 95%: 73 a 92)</p> <p><u>Datos vigilancia epidemiológica Reino Unido</u> (N=373402) 65% (IC 95%: 60% a 70%; P <0,001) en los ≥ 21 días desde la primera dosis</p>	<p>segunda dosis (IC 95%: 68 a 97)</p> <p><u>Estudio casos- controles EEUU.</u> (N=417) 94% (49-99) con dos dosis, contra hospitalización 64%(28-82) una dosis, contra hospitalización</p>	<p><u>Datos sistema vigilancia- Inglaterra</u> 60% (41-73%) de 28 a 34 días</p> <p>73% (27-90%) a partir del día 35 en adelante</p>		<p>Efectividad contra cualquier infección por SAR-CoV2 14 días posterior con al menos una dosis: <u>35,1%</u> (IC 95% <u>-6.6 a 60.5</u>)</p>
---	--	---	--	---

	<p>70% (IC95%: 62 a 77%; P <0,001). después de la segunda dosis</p> <p>90% (IC95% 82 a 94; P <0,001) infección sintomática (autoinformada)después de dos dosis</p> <p><u>Cohorte prospectiva Reino unido</u> 69% (66-72) a los 21-44 días y el 72% (63-79) para después de 45 a 59 días</p> <p><u>Cohorte prospectiva Escocia</u> 91% (85-94) entre 28 y 34 días después de la vacunación (contra hospitalización).</p> <p><u>Datos sistema vigilancia-Inglaterra</u> 61% (51-69%) de 28 a 34 días después de la vacunación. 85% efectiva para prevenir la muerte por COVID-19</p> <p><u>Datos del sistema de vigilancia nacional en Israel (dos dosis)</u> 95,3% (94,9-95,7) ≥ 7 días después de la segunda dosis 91,5% (90,7–92,2) asintomáticos 97.0% (96.7–97.2) sintomáticos 97.2% (96.8–97.5) contra hospitalización 97.5% (97.1–97.8) contra hospitalización casos graves o críticos 96,7% (96,0–97,3) 96,7%</p>					
--	---	--	--	--	--	--

	(96,0–97,3) contra mortalidad <u>Estudio</u> <u>casos-controles</u> <u>EEUU. (N=417)</u> 94% (49-99) con dos dosis, contra hospitalización 64% (28-82) una dosis, contra hospitalización				
Efectividad o eficacia según variantes					
B.1.1.7	Los datos del programa de vacunación del Reino Unido, publicados por López Bernal y cols , Pritchard y cols , y el estudio PHE SIREN, sugieren que la eficacia de la vacuna sigue siendo alta contra B.1.1.7. Estudio en Qatar La efectividad estimada de la vacuna contra cualquier infección documentada con la variante B.1.1.7 fue del 89,5% (IC del 95%, 85,9 a 92,3) a los 14 días o más después de la segunda dosis La efectividad de la vacuna contra enfermedades graves, críticas o mortales debidas a la infección por cualquier SARS-CoV-2 (con las variantes B.1.1.7 y B.1.351 predominantes en Qatar) fue muy alta, del 97,4% (IC del 95%, 92,2 a 99,5) <u>Lopez Bernal:</u> Eficacia del 87,9% (IC del 95% 78,2-93,2) contra la enfermedad sintomática de la variante B.1.617.2 2 semanas después de la segunda	<u>Lopez Bernal:</u> eficacia del 59,8% (IC 95% 28,9-77,3) contra la enfermedad sintomática de dicha variante dos semanas después de la segunda dosis, en comparación con el 66,1% (IC del 95% 54,0-75.0) contra la variante B.1.1.7. La eficacia de la vacuna después de una dosis fue del 32,9% (IC del 95%: 19,3–44,3) frente a la variante B.1.617.2 en comparación con el 51,4% (IC del 95%: 47,3–55,2) de la variante B.1.1.7 England PH: efectividad de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra la hospitalización por la variante B.1.617.2 (Delta) es del 71% (IC del 95%: 51– 83) después de una dosis y 92% (IC 95% 75-97) después de dos dosis <u>Sheikh y cols:</u> La vacuna ofreció una protección del 60% (IC del	<u>Corchado-Garcia y cols:</u> efectividad de la vacuna del 76,7% (IC del 95%: 30,3-95,3%) para prevenir la infección por SARS-CoV-2 que comienza al menos dos semanas después de la vacunación		

	<p>dosis, en comparación con el 93,4% (IC 95% 90,4-95,5) frente a la variante B.1.1.7. La eficacia de la vacuna después de una dosis fue del 33,2% (8,3 a 51,4) frente a la variante B.1.617.2 en comparación con el 49,2% (IC del 95%: 42,6 a 55,0) frente a la variante B.1.1.7</p> <p><u>Wall EC:</u> Títulos de anticuerpos neutralizantes contra la variante B.1.617.2 se reducen 5,8 veces en comparación con el virus de tipo salvaje, neutralizando el virus en algún grado</p>		<p>95%: 53–66) contra la variante Delta y del 73% (IC del 95%: 66–78) contra la variante B.1.1.7 (Alpha)</p>		
B.1.351	<p><u>Wang</u> y cols a través de un estudio que usó sueros de vacunas sugiere una reducción de 10.3 veces en los anticuerpos que neutralizan esta variante.</p> <p>En el análisis de 800 participantes en el ensayo de fase III de <u>Pfizer/BioNTech</u>, muestra nueve casos de COVID-19 en el grupo placebo, seis de los cuales se debieron a B.1.351 y ninguno a la vacuna. grupo, lo que sugiere una eficacia de la vacuna del 100% (IC del 95%: 53,5-100,0).</p> <p><u>Estudio en Qatar</u> La efectividad contra cualquier infección documentada con la variante B.1.351 fue del 75,0% (IC del 95%, 70,5 a</p>	<p><u>Wu</u> y cols reportaron que los títulos de anticuerpos se redujeron en 2.6 y 14</p>	<p><u>Wang</u> y cols a través de un estudio que usó sueros de vacunas sugiere una reducción de 12.4 veces en los anticuerpos que neutralizan esta variante.</p> <p><u>ECA en sudafrica</u> Eficacia para covid-19 leve moderado: 10,4% (IC del 95%, -76,8 a 54,8) con dos vacunas</p> <p><u>ECAII/II en reino unido</u> Eficacia clínica Infección sintomática 70,4% (95% CI 43.6–84.5)</p>	<p>Los datos del <u>ensayo de fase III</u> sugieren que la eficacia de la vacuna es del 64,0% (IC del 95%: 41,2 a 78,7) contra la enfermedad moderada a grave / crítica y del 81,7% (IC del 95%: 46,2 a 95,4) contra la enfermedad grave / crítica).</p>	

	78,9). La efectividad de la vacuna contra enfermedades graves, críticas o mortales debidas a la infección por cualquier SARS-CoV-2 (con las variantes B.1.1.7 y B.1.351 predominantes en Qatar) fue muy alta, del 97,4% (IC del 95%, 92,2 a 99,5)					
P1	Los estudios reportados por Dejnirattisai y Parry sugieren que los títulos de anticuerpos se redujeron en 2.6 y 14 veces.	Dejnirattisai reportó que los títulos de anticuerpos se redujeron en 2.6	Dejnirattisai reportó que los títulos de anticuerpos se redujeron en 2.9	Los datos del ensayo de fase III sugieren que la eficacia de la vacuna es del 68,1% (IC del 95%: 48,8; 80,7) contra la enfermedad moderada a grave / crítica y del 87,6% (IC del 95%: 7,8; 99,7) contra la enfermedad grave / crítica, aunque se detectó P1 en el 30,6% de las secuencias y P2 se detectó en el 69,4% de las secuencias.		
Eventos adversos						
Principales	Dolor en el sitio de punción Dolor de cabeza Fatiga	Dolor en el sitio de punción Dolor de cabeza Resfriado	Dolor de cabeza y muscular Dolor en el sitio de inyección Fiebre leve <i><u>Casos raros de trombos</u></i>	Los efectos secundarios notificados con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga, dolores musculares y náuseas. La mayoría de estos efectos secundarios fueron de intensidad leve a moderada y duraron de 1 a 2 días.	Dolor en sitio de punción. La mayoría de las reacciones adversas fueron moderadas y los pacientes se recuperaron en 48 horas.	Fiebre y cansancio

Serios	Fase II / III: grupo intervención: 126/21621, 0,6% frente al grupo placebo:111/21631, 0,5%; Fase II: grupo intervención 1/24, 4,2% vs grupo placebo 0/18, 0,0%	RR: 0,96; IC del 95%: 0,77 a 1,20	Primera dosis (moderada: 51.9%, grave: 19.2%) que con el refuerzo (moderada: 19.2%, graves: 3.8%	Cinco eventos adversos graves 4 no relacionados con la vacunación; y un caso de fiebre que resultó en hospitalización por sospecha de Covid-19, el participante se recuperó en 12 horas y, posteriormente, el investigador consideró que la fiebre estaba relacionada con la vacuna	No hubo ninguna reacción adversa grave relacionada a la vacuna después de 28 días desde la administración de la segunda dosis	Intervención:45/16,427(0,3%) Placebo: 23/5435 (0,4%) presentaron eventos adversos graves; ninguno se consideró asociado con la vacunación,
Reactogenicidad grado >3	> en grupo de intervención	22% en grupo de intervención 4% en grupo placebo	Reporte fase I/II 28.8% en grupo de vacuna	Sin reporte	Sin reporte	Sin reporte
Mortalidad	RR: 0.50; IC del 95%: 0,09 a 2,73	RR: 0.86; IC del 95%: 0,29 a 2,55	4 no relacionadas con la vacuna	se produjeron tres muertes en el grupo de la vacuna (ninguna fue relacionada con Covid-19) y 16 en el grupo de placebo (5 fueron relacionadas con Covid-19)	Sin reporte	3 no relacionadas con la vacunación

Anexo 4. Revisión Rápida de Evidencia: eficacia y seguridad vacunas contra SARS CoV2/COVID-19 y Variantes. (RESUMEN).

Autor/año	Diseño	Vacuna	Lugar	Participantes	Eficacia general % (IC 95%)	Eficacia/efectividad con circulación de variantes				Títulos de neutralización viral			
						B.1.351 (20H / 501Y.V2) (Beta)	B.1.1.7 (Alpha)	B.1.617.2 (Delta)	P.1 (Gamma)	B.1.351 (20H / 501Y.V2) (Beta)	B.1.1.7 (Alpha)	B.1.617.2 (Delta)	P.1 (Gamma)
Shinde V, 2021	ECA Fase 2	NVX-CoV2373 (Novavax)	Sudáfrica	4387	49.4(6.1 a 72.8) a 60.1(19.9 a 80.1) b	51.0(-0.6 a 76.2) b							
Sadoff J. 2021	ECA Fase 3	Ad26.COVS.2.S	Sudáfrica, Brasil, EEUU	39321	66.9 (59.0 a 73.4) a 76.7(54.6 a 89.1) c 85.4(54.2 a 96.9) d	52.0(30.3 a 67.4) e 64.0(41.2 a 78.7) f 73.1(40.0-89.4) c 81.7(46.2-95.4) d		68.1(48.8 a 80.7) f	87.6(7.8 a 99.7) d				
Corchado-Garcia, 2021 (preprint)	Observacional	Ad26.COVS.2.S (Janssen)	EEUU	1,779 (Vacunados) 17,744 (no vacunados)				76.7 (30.3 a 95.3)					
Emary K.R.W, 2021	ECA Fase 2/3		Reino Unido	8534				70.4(43.6 a 84.5) 81.5(67.9 a 89.4) g					
Madhi SA, 2021	ECA Fase 1/2		Sudáfrica	2026	21.9 (-49.9 a 59.8) a	10.4 (-76.8 a 54.8) w							
Dejnirattisai, 2021	ensayo neutralización	ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)		25								Reducción 2,9 veces	
Stowe J, 2021(preprint)	Observacional		Inglaterra	14019				76(61 a 85) u	71 (51 a 83) u				
Stowe J, 2021(preprint)								86(53 a 96) v	92 (75 a 97) v				

Sheikh, 2021	Observación I (publicado como comentario)		Escocia	19543			73.0(66.0 a 78.0) v	60.0(53 a 66) v		
Lopez Bernal, 2021	Observación I (caso-control prueba negativa)	BNT162b2 ó ChAdOx1-S	Inglaterra	153441			61.0(60.0 a 70.0) h	73.0(60.0 a 75.0) h		
Haas EJ, 2021	Observación I						95.3(94.9 a 95.7) a	91.5(90.7 a 92.2) i		
			Israel	6 538 911			97.0(96.7 a 97.2) j	97.2(96.8 a 97.5) k		
							97.5(97.1 a 97.8) l	96.7(96.0-97.3) m		
Hall, 2021	Observación I		Inglaterra	23 324			70.0(55.0 a 85.0) n	85.0 (74.0 a 96.0) o		
		BNT162b2	Qatar	385,853(una dosis); 265,410(dos dosis)		16.9 (10.4–23.0) h	29.5 (22.9 a 35.5) h			
Abu-Raddad, 2021	Observación I (publicado como carta al editor)					75.0 (70.5–78.9) p	89.5 (85.9 a 92.3) p			
						0.0 (0.0–19.0) q	54.1 (26.1–71.9) q			
						100.0 (73.7–100.0) r	100.0 (81.7–100.0) r			
<u>Wang,2021</u>	ensayo neutralización			10					Reducción de 10,3 veces	sin cambios
Dejnirattisai, 2021	ensayo neutralización			25						Reducción 2,6 veces
<u>Parry HM et al</u>	ensayo neutralización			100						Reducción 14 veces

Wall	ensayo neutralización		159										reducción 4.9 veces	reducción 2.6 veces	reducción 5.8 veces
Lopez bernal(preprint)	Observación	Inglaterra	12675		93.4 (90.4 a 95.5) s	87.9(78.2 a 93.2) s									
Stowe J, 2021(preprint)	Observación	Inglaterra	14019		49.2(42.6 a 55.0) t	33.2(8.3 a 51.4) t									
Sheikh, 2021	Observación (publicado como comentario)	Escocia	19543		92 (90 a 93) v	79 (75 a 82) v									
Wu k, 2021	ensayo neutralización		8										reducción 6.5 veces		
Dejnirattisai, 2021	ensayo neutralización		25												Reducción 2,6 veces
		mRNA-1273 (Moderna)												Reducción de 6.7 veces*	
Collier, D.A, 2021	ensayo neutralización		27											Reducción de 1.9 veces	
<u>Wang,2021</u>	ensayo neutralización		12										Reducción de 12,4 veces	Sin cambios	

- a: Global
 - b: entre participantes VIH negativos
 - c: Covid-19 severo a critico a los 14 días después de la vacunación
 - d: Covid-19 severo a critico a los 28 días después de la vacunación
 - e: Covid-19 moderado a grave a los 14 días después de la vacunación
 - f: Covid-19 moderado a grave a los 28 días después de la vacunación
 - g: para linajes no B.1.1.7
 - h: Covid-19 sintomático posterior a una dosis
 - i: covid-19 asintomáticos
 - j: covid-19 sintomáticos
 - k: hospitalización asociada a Covid-19
 - l: hospitalización asociada a Covid-19 grave o critico:
 - m: mortalidad asociada a Covid-19
 - n: 21 días después de la primera dosis
 - o: 7 días después de la segunda dosis
 - p: ≥ 14 días después de la segunda dosis
 - q: Covid-19 severo, critico o fatal después de la primera dosis
 - r: Covid-19 severo, critico o fatal ≥ 14 días después de la segunda dosis
 - s: covid-19 sintomáticos después de la segunda dosis
 - t: covid-19 sintomáticos posterior a la primera dosis
 - u: hospitalización asociada a Covid-19 después de 1 dosis
 - v: hospitalización asociada a Covid-19 después de 2 dosis
 - w: Covid-19 leve a moderado ≥ 14 días después de la segunda dosis
- *B.1.1.7 que contiene E484K