

Efectividad en el mundo real de las vacunas covid-19

Los estudios rigurosos de estas vacunas en acción son una prioridad urgente a nivel mundial

Daniel Hungerford,^{1,2} Nigel A Cunliffe^{1,2}

¹ The Centre for Global Vaccine Research, Institute of Infection, Veterinary and Ecological Sciences, University of Liverpool, L69 7BE, Liverpool, UK

² NIHR Health Protection Research Unit in Gastrointestinal Infections, University of Liverpool, UK

The BMJ, doi.org/10.1136/bmj.n2034, 20 de agosto, 2021.

Los estudios posteriores a la introducción de vacunas proporcionan a los profesionales y formuladores de las políticas sanitarias el tipo de evidencia de que los ensayos clínicos no pueden aportarles, incluida la eficacia mundial de la vacuna contra múltiples resultados. Dos estudios vinculados,^{1,2} examinaron 3 vacunas covid-19, agregan evidencia de que la eficacia informada en los ensayos clínicos se traduce bien en el mundo real.³⁻⁷ Las vacunas estudiadas, CoronaVac (Sinovac Biotech), BNT162b2, (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna), tuvieron un buen desempeño en la prevención del Covid-19 y de las muertes, en adultos después de 2 dosis; una sola dosis fue significativamente menos eficaz, y las 3 vacunas fueron efectivas (aunque menos demostrablemente) contra las enfermedades más leves.

Ambos estudios utilizaron diseños de casos y controles negativos para la prueba para estimar la efectividad, comparando los antecedentes de vacunación entre las personas con síntomas que realizaron la prueba para SARS-CoV-2, ya sea positiva (casos) o negativa (controles). Ranzani y colegas (doi: 10.1136 / bmj.n2015) evaluaron CoronaVac en adultos de 70 años o más en Brasil durante una epidemia de la variante gamma e informaron una eficacia, después 2 dosis del 42% contra el Covid-19 sintomático de cualquier gravedad.¹ Chung y colegas (doi: 10.1136 / bmj.n1943) evaluaron dos vacunas ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273) en adultos en Canadá, notificando estimaciones puntuales de más del 80% de efectividad después de 2 dosis contra el Covid-19 sintomático causado por varias variantes, incluidas alfa, beta y gamma, pero una menor efectividad (43-61%) después de una sola dosis.² Van a ser necesarios estudios adicionales de delta y otras variantes, a medida que el SARS-CoV-2 continúa evolucionando.⁸

El rendimiento de la vacuna depende en gran medida del contexto, influenciado por el riesgo de infección y de enfermedad de la población, por lo que se requiere una evaluación entre múltiples diferentes subgrupos. Es importante destacar que el estudio brasileño se agregó a los ensayos clínicos con restricción de edad al incluir solo adultos de 70 años o más, reportando 80% de efectividad contra los ingresos hospitalarios después de 2 dosis en personas de 70 a 74 años, pero su eficacia está disminuyendo con el aumento de la edad. Ambos nuevos estudios proporcionan evidencia de que el retrasar la segunda dosis, más allá los programas recomendados por los fabricantes, puede ser beneficioso para algunos subgrupos. Por ejemplo, poblaciones con bajo riesgo de padecer Covid-19 complicado podría tener beneficio, porque la protección contra enfermedades graves aumenta con el tiempo después de la primera dosis.

La necesidad de evaluar diferentes vacunas Covid-19 contra varios puntos finales y variantes en el rango de distintos subgrupos significa que los estudios de eficacia van a ser un elemento básico de la carga de trabajo académico y de la salud pública en el futuro inmediato. Necesitamos asegurarnos de que los enfoques metodológicos, como los diseños de casos y controles de prueba negativa, se puedan aplicar a través de protocolos comunes que utilizan sistemas de datos de controles de rutina, control de calidad, datos de salud y vigilancia. La armonización minimizará la proliferación de costosos estudios personalizados, con diseños individualizados que requieran diferentes enfoques para la recopilación de datos y la aprobación ética, protegiendo así los escasos recursos para otras prioridades de la salud pública.

Además, a medida que los países alcancen altos niveles de cobertura de la vacuna, y las tasas de casos caigan, los diseños de casos y controles se vuelven más desafiantes.⁹ Los enfoques alternativos, como los estudios de cohortes, ofrecen oportunidades para explorar los efectos indirectos de la vacunación, incluido la protección de rebaño, y los efectos de las vacunas Covid-19 en resultados no específicos, como el ausentismo del trabajo o la escuela, y síntomas como los gastrointestinales. Sin embargo, estos diseños tienen limitaciones, incluyendo el potencial de confusión como resultado de importantes diferencias entre grupos no vacunados y los vacunados: diferencias en el estado de salud, el acceso a la atención médica y el comportamiento de búsqueda de atención médica, por ejemplo.^{10 11} En última instancia, los estudios de eficacia de las vacunas son tan buenos como los datos disponibles, y las medidas para capturar datos oportunos y de alta calidad deben ser priorizadas, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos, donde la carga de enfermedades es alta y los sistemas para la recopilación de datos de rutina pueden ser subóptimos.

Dado que se autorizó el uso de las vacunas covid-19 en vías reguladoras aceleradas, con comparativamente pocos datos clínicos de apoyo, los datos mundiales de seguridad robustos y oportunos son fundamentales para informar el riesgo, minimizar el daño y mantener la confianza del público. Esto se destacó recientemente en el contexto de la vacuna de ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) por la escasez de datos precisos sobre las tasas basales eventos tromboembólicos, para informar la respuesta a una señal de seguridad emergente.^{12 13}

En algunos países, las vacunas se ofrecen a la mayoría de la población, incluyendo tanto individuos de alto riesgo como aquellos a quienes se apunta principalmente debido a su papel en transmisión. Este último grupo incluye a los niños en Canadá, Estados Unidos, Indonesia, Chile y Malta.¹⁴⁻¹⁶

Los datos sobre la seguridad a corto plazo de las vacunas Covid-19 en los niños pequeños están emergiendo de los estudios clínicos.¹⁷ Sin embargo, considerando que el Covid-19 severo es menos común en niños que en adultos, es imperativo que se lleven a cabo rigurosos estudios de seguridad y eficacia a largo plazo en niños para cuantificar el balance riesgo-beneficio e informar las políticas de vacunación y las distintas opciones.

El éxito de cualquier programa de vacunación depende de la calidad de las evaluaciones del mundo real. Las decisiones sobre qué vacunas comprar, y qué grupos son el objetivo, deben basarse en análisis de la más alta calidad de las vacunas en acción, totalmente contextualizadas según al lugar y la población, y teniendo en cuenta todos los sesgos relevantes. También debe facilitar el acceso oportuno a la experiencia y los datos en los países con la mayor carga de morbilidad, para garantizar un rendimiento óptimo de las vacunas Covid-19, y equidad a nivel mundial.

REFERENCIAS

- 1 Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ* 2021 ;374:n2015.
- 2 Chung H, He S, Nasreen S, et al Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ* 2021 ;374:n1943.
- 3 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020 ;383:2603 -15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577 pmid: 33301246
- 4 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021 ;384:403 -16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389 pmid: 33378609
- 5 Tanriover MD, Do ğanay HL, Akova M, et al CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021 ;398:213 -22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X pmid: 34246358
- 6 Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021. pmid: 34373623
- 7 Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021 ;385:585 -94. doi: 10.1056/NEJMoa2108891 pmid: 34289274
- 8 Tracking SARS-CoV-2 variants. [cited 6 Aug 2021]. <https://www.who.int/emergencies/emergencyhealth-kits/trauma-emergency-surgery-kit-who-task-2019/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- 9 Verani JR, Baqui AH, Broome CV, et al. Case-control vaccine effectiveness studies: Preparation, design, and enrollment of cases and controls. *Vaccine* 2017 ;35:3295 -302. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.037 pmid: 28442231
- 10 Hungerford D, Vivancos R, Read JM, et al. Mitigating bias in observational vaccine effectiveness studies using simulated comparator populations: Application to rotavirus vaccination in the UK. *Vaccine* 2018 ;36:6674 -82. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.051 pmid: 30293764
- 11 King C, Beard J, Crampin AC, et al VacSurv Consortium. Methodological challenges in measuring vaccine effectiveness using population cohorts in low resource settings. *Vaccine* 2015;33:4748-55. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.062 pmid: 26235370
- 12 Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021 ;373:n1114. doi: 10.1136/bmj.n1114 pmid: 33952445

13 Perera R, Fletcher J. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca vaccine. *BMJ* 2021;373:n1159. doi: 10.1136/bmj.n1159 pmid: 33952506

14 CDC. COVID-19 Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 9 Aug 2021]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>

15 Widianto S. Indonesia recommends Sinovac vaccine for children aged 12-17. *Reuters*. 2021 Jun 28 [cited 9 Aug 2021]; <https://www.reuters.com/world/asia-pacific/indonesia-recommendssinovac-vaccine-children-aged-12-17-2021-06-28/>

16 Zou X, Cao B. COVID-19 vaccines for children younger than 12 years: are we ready? *Lancet Infect Dis* 2021;S1473-3099(21)00384-4. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00384-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00384-4/abstract). pmid: 34197765

17 Han B, Song Y, Li C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021 published online 28 June [cited 9 Aug 2021]; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309921003194>

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)