

Efectividad de la vacuna frente a la admisión hospitalaria y a la lesión pulmonar severa asociadas con el COVID-19: un estudio de población basado en caso-control en San Petersburgo, Rusia

Anton Barchuk^{1,6,7}, Mikhail Cherkashin², Anna Bulina¹, Natalia Berezina², Tatyana Rakova², Darya Kuplevatskaya², Oksana Stanevich^{3,4}, Dmitriy Skougarevskiy¹, and Artemiy Okhotin⁵

¹European University at St. Petersburg, Shpalernaya Ulitsa 1, St. Petersburg, Russia, 191187

²Medical Institute named after Berezin Sergey, Esenina Ulitsa 23a, St. Petersburg, Russia, 194354

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ulitsa L'va Tolstogo 68, St. Petersburg, Russia, 197022

⁴Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ulitsa Professora Popova 15/17, St. Petersburg, Russia, 197022

⁵Tarusa Hospital, Karla Libknekhta Ulitsa 16, Tarusa, Russia, 249100

⁶Petrov National Research Medical Centre of Oncology, Pesochny, Leningradskaya Ulitsa 68, St. Petersburg, Russia, 197758

⁷Health Sciences, Faculty of Social Sciences, Tampere University, Arvo Ylpön katu 34, Tampere, Finland, 33520

MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262065>, 25 de agosto, 2021

Antecedentes. Los resultados de un ensayo aleatorizado mostraron la seguridad y eficacia de Gam-COVID-Vac contra el COVID-19. Sin embargo, en comparación con otras vacunas utilizadas en todo el mundo, los datos sobre la eficacia de Gam-COVID-Vac en el mundo real, especialmente contra la enfermedad causada por la variante de preocupación Delta, no están disponibles. Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad de la vacunación realizada principalmente con Gam-COVID-Vac en San Petersburgo, Rusia.

Métodos. Diseñamos un estudio de caso-control para evaluar la efectividad de la vacuna (EV) frente a la injuria pulmonar y la admisión hospitalaria.

Se recopiló el estado de vacunación autoinformado de las personas con infección por SARS-CoV-2 confirmada que fueron remitidos para un triage por tomografía computada de baja dosis inicial en 2 centros de pacientes ambulatorios, del 3 de julio al 9 de agosto del 2021 en San Petersburgo, Rusia.

Usamos modelos de regresión logística para estimar la EV ajustada (por edad, sexo y centro de clasificación) para la vacunación completa (> 14 días después de la segunda dosis) y parcial (> 14 días después de la primera dosis). Estimamos la EV frente al ingreso hospitalario relacionado con el COVID-19, y la injuria pulmonar, evaluada con tomografía computada de baja dosis y la disminución de la saturación de oxígeno.

Resultados. En el análisis final, se incluyeron 13.894 pacientes, 1.291 (9,3%) de los pacientes cumplieron con nuestros criterios de estado de vacunación completo, y 495 (3,6%) fueron derivados al hospital (admitidos).

En el análisis primario, la EV ajustada frente a la derivación al hospital fue del 81% (IC del 95%: 68-88) para la vacunación completa. El efecto de la la vacunación parcial no fue estadísticamente significativo.

La EV contra la derivación al hospital (admisión) fue más pronunciada en las mujeres (84%, IC del 95%: 66-92) en comparación con hombres (76%, IC del 95%: 51-88).

El efecto protector de la vacuna aumentó con el aumento de las categorías de lesiones pulmonares, del 54% (IC del 95%: 48-60) contra cualquier signo de lesión pulmonar al 76% (IC del 95%: 59-86) frente a más del 50% de afectación pulmonar.

Se observó un fuerte aumento en la probabilidad de ingreso hospitalario con la edad para los pacientes no vacunados, en relación con una relación casi plana para el grupo completamente vacunado.

Conclusiones. La vacunación COVID-19 fue eficaz contra la admisión hospitalaria (internación) en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 sintomático en San Petersburgo, Rusia.

Esta protección probablemente esté mediada por la EV contra la lesión pulmonar asociada con COVID-19.

Palabras clave. COVID-19; eficacia de la vacuna; estudio de caso-control; neumonía COVID-19.

Introducción

La vacunación demostró ser una medida farmacéutica de control eficaz durante la pandemia del COVID-19. Más de 4 mil millones de dosis ya han sido administradas, pero la evidencia en el mundo real no está disponible en forma igual para todas las vacunas utilizadas a nivel mundial. Incluso, aunque los resultados de los ensayos clínicos de Gam-COVID-Vac [1, 2] sugirieron seguridad y eficacia similar a otras vacunas COVID-19 utilizadas en los programas de vacunación en la población en todo el mundo [3, 4], este hallazgo fue recibido con escepticismo y críticas [5-9].

A pesar de la adopción de Gam-COVID-Vac en 49 países, los datos de seguridad independientes de esta vacuna están disponibles solo en San Marino y Argentina [10, 11]. Falta evidencia en el mundo real sobre la efectividad de la vacuna Gam-COVID-Vac (VE) de estudios basados en la población.

Los diseños de estudios de caso-control y sus modificaciones, son los métodos básicos para evaluar la eficacia de la vacunación en los entornos de mundo real [12]. Se han publicado múltiples estudios de casos control de vacunas COVID-19 [13, 14]. El estudio que exploró la EV de las vacunas disponibles en Escocia mostró una protección disminuida contra la infección por la VOC Delta y el ingreso hospitalario [15].

La pandemia del COVID-19 en Rusia ha cobrado más de 500.000 muertes en exceso en la primavera del 2021 [16], mientras que la falta de evidencia en el mundo real sobre la EV se convirtió en un problema de salud pública en Rusia. La aceptación de la vacunación en el país se vio socavada por las dudas de la población sobre las vacunas [17], en parte impulsada por la falta de una investigación independiente que explore la seguridad y efectividad de las vacunas, y sus fallas para comunicar el balance de beneficios y daños de la vacunación COVID-19.

San Petersburgo es la segunda ciudad más poblada de Rusia y la cuarta de Europa. Más del 45% de la población contrajo la infección por SARS-CoV-2 para finales de abril del 2021. Sin embargo, solo el 10% recibió al menos una dosis de cualquier vacuna para abril de 2021, lo que está por debajo de los niveles observados en otros países [18]. La baja vacunación en la primavera del 2021 no logró detener la difusión de la nueva VOC Delta en mayo-junio del 2021 en San Petersburgo. La propagación de la VOC Delta, a su vez, provocó el aumento de demanda de vacunación en el verano del 2021. Según lo informado por el gobierno de la ciudad, al 23 de julio del 2021, aproximadamente el 27% de la población adulta de San Petersburgo recibió al menos una dosis de cualquier vacuna, y el 19% recibió 2 dosis [19]. Este aumento en la captación de vacunación, en consecuencia, ha llevado a un aumento en el número absoluto de individuos vacunados que informaron tener una infección irruptiva o un ingreso hospitalario. Esta evidencia anecdótica ha provocado una mayor desconfianza en el programa de vacunación, en ausencia de informes científicos fiables.

En este artículo presentamos la primera evaluación independiente de la EV en Rusia. Diseñamos un estudio de caso-control para evaluar la EV contra la derivación al hospital (internaciones) y la lesión (injuria) pulmonar en las personas que informaron síntomas y fueron remitidas para evaluación con tomografía, en 2 centros ambulatorios en San Petersburgo, Rusia.

Métodos

Diseño de población y estudio

San Petersburgo y otras ciudades de Rusia han establecido un servicio de triage para pacientes sintomáticos con COVID-19.

Los pacientes sintomáticos, con SARS-CoV-2 confirmado por PCR, se derivan a la clasificación de pacientes ambulatorios, que incluye un examen físico breve y una tomografía computarizada de baja dosis (LDCT, *low-dose computed tomography*).

La decisión sobre el ingreso hospitalario se basa en los síntomas, es decir, dificultad para respirar, hipoxia, estado clínico general y lesión pulmonar evaluados con LDCT.

Diseñamos estudio de caso-control basado en la población para determinar la EV frente a la admisión hospitalaria y la lesión pulmonar por COVID-19, en pacientes sintomáticos con infección por SARS-CoV-2 confirmada, quienes fueron remitidos al triage con LDCT.

Recopilamos retrospectivamente a nivel individual datos de pacientes de 2 centros de triage para pacientes ambulatorios del Instituto Médico Berezin Sergey (MIBS), un centro médico

privado contratado por el gobierno de la ciudad para proporcionar servicio de triage a casi la mitad de los distritos de la ciudad.

Todos los pacientes remitidos a triage con LDCT fueron sometidos a un breve examen físico, incluida la oximetría de pulso.

Una puntuación de tomografía computarizada local (CT-score) se implementó en Rusia [20]. Tiene 5 gradaciones (0, 1, 2, 3, 4) que están relacionadas con el volumen de los segmentos pulmonares afectados (0, <25%, 25–50%, 50–75%, 75–100%). Se utiliza en el país para definir la severidad de la lesión pulmonar por COVID-19 y para clasificar a los pacientes. Un CT-score de 3 y 4 significa más del 50% de la afectación del volumen pulmonar y a menudo se utiliza como indicación para el ingreso hospitalario. Pacientes con CT-score de menos de 3, es decir, menos del 50% de lesión pulmonar vista en la LDCT, y en ausencia de síntomas graves, normalmente se envían a tratamiento o seguimiento ambulatorio.

Estado de vacunación y resultados

En nuestro análisis primario, todos los casos fueron pacientes remitidos al hospital (internados) después del triage a partir del 3 de julio del 2021, hasta el 9 de agosto de 2021.

Los controles fueron los pacientes remitidos a tratamiento ambulatorio y seguimiento después del triage con LDCT en el mismo período.

La información el estado de vacunación autoinformado se recopiló en el momento de la cita para la LDCT. Los pacientes informaron el número de dosis y las fechas de vacunación, no se recopilaron datos sobre el tipo de vacuna. La mayoría de los residentes vacunados en San Petersburgo recibieron Gam-COVID-Vac, con proporciones marginales para otras dos vacunas (principalmente debido al suministro limitado).

Usamos varias definiciones del estado de vacunación. Se asignó el estado de vacunación completo a los pacientes que habían informado haber recibido 2 dosis, al menos 14 días antes de la derivación al triage de LDCT. El estado de vacunación parcial se asignó a los pacientes que no cumplieron con los criterios anteriores para la vacunación completa, pero informaron haber recibido una dosis al menos 14 días antes de la remisión.

En los análisis secundarios, utilizamos el CT-score [20] y la saturación de oxígeno como resultados secundarios para evaluar la EV frente a la lesión pulmonar por COVID-19. La saturación de oxígeno se agrupó en los rangos de acuerdo con la puntuación NEWS-2 [21] que fue bien validada en los entornos no COVID-19. Tiene 4 gradaciones (0, 1, 2, 3) que están relacionadas con la saturación de oxígeno en las siguientes categorías: > 95, 94–95, 92–93, <92.

Análisis estadístico

Modelamos nuestro plan de estudio siguiendo las directrices provisionales de la OMS para evaluar la eficacia de las vacunas COVID-19 [22]. Colectamos información sobre todos los pacientes referidos al triage con LDCT, ya que la mayoría de los pacientes fueron enviados para tratamiento y seguimiento ambulatorio.

Usamos regresión logística incondicional para nuestros resultados primarios y secundarios para estimar los odds ratios (OR, razón de probabilidades) para el estado de vacunación entre

casos y controles, lo que se aproxima a los OR para los resultados (ingreso hospitalario, diferentes niveles de lesión pulmonar y disminución de la saturación de oxígeno) entre los pacientes vacunados y los no vacunados.

La EV se calculó como $100\% \times (1 - \text{OR})$ ajustado por edad (variable continua), sexo y centro de triage de LDCT.

Nuestro tamaño de muestra de 495 pacientes hospitalizados (casos), 13.399 pacientes no hospitalizados (controles) y 1291 pacientes con el estado de vacunación completo (nivel de exposición 9.3%) proporciona un poder del 80% para detectar una razón de probabilidades de 0.58 (o el VE del 42%) y 1.46 (o el VE del 46%) para hospitalización en el nivel alfa del 5% en nuestro incomparable estudio de casos- control. Se ajustaron todos los errores estándar y los intervalos de confianza para heterocedasticidad con el estimador sándwich Huber-Eicker-White.

En el análisis de sensibilidad, para el estado de vacunación completo, estratificamos el período después de la segunda dosis al período de 14 a 55 días, y el período de 56 o más días.

Finalmente, investigamos la relación entre la hospitalización y la placa de regresión spline de la edad del paciente, por estado de vacunación, en una regresión logística semi paramétrica.

Consideraciones éticas

El Comité de Ética del MIBS aprobó el estudio el 21 de junio de 2020. El Comité de Ética del Primer Santo Pavlov de la Universidad Médica Estatal de San Petersburgo aprobó el estudio conjunto de COVID-19 efectividad de la vacuna en San Petersburgo el 15 de julio del 2020. Toda la investigación se realizó siguiendo las pautas y regulaciones pertinentes. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado al ser referidos al triage LDCT. El estudio de la eficacia de la vacuna en San Petersburgo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT04981405, fecha de registro: 4 de agosto del 2021). Esta publicación cubre los datos recopilados en los 2 centros ambulatorios del MIBS que contribuyeron a los datos del estudio.

Contribución y función de la fuente de financiación

El equipo de estudio fue el único responsable del diseño del estudio y de la recopilación y el análisis de los datos. No financiación adicional del estudio.

Resultados

En total, se incluyeron 13.894 pacientes en el análisis final. Las características de los pacientes se presentan en la **Tabla 1**.

Entre todos los pacientes, 1.965 (14,1%) recibieron al menos una dosis, 1.379 (9,9%) recibieron 2 dosis, 1.291 (9,3%) cumplieron con nuestros criterios de estado de vacunación completa, y adicionalmente 449 (3,2%) cumplieron con nuestros criterios de estado de vacunación parcial.

495 (3,6%) pacientes fueron derivados al hospital (internados) después del triage con LDCT. La mayoría de los pacientes remitidos (63,1%) tenían CT-score 3-4 o > 50% de afectación pulmonar en la LDCT. Los pacientes remitidos al hospital también eran mayores (66,1% eran

mayores de 60 años). Solo 17 (3,4%) pacientes que fueron remitidos para ingreso hospitalario cumplían los criterios de vacunación completa.

En el análisis primario, la EV ajustada frente a la derivación al ingreso hospitalario fue del 81% (IC del 95%: 68-88) para la vacunación (**Tabla 2**).

El efecto de la vacunación parcial contra la derivación al hospital fue del 35% (IC 95%: 21–sesenta y cinco).

Los OR y la EV bruta y ajustada contra la lesión pulmonar después de la evaluación de la LDCT y la disminución de la saturación de oxígeno son presentados en la **Tabla 2**.

Solo unos pocos pacientes tenían más del 75% de compromiso pulmonar y ninguno en el grupo de vacunación, por lo que calculamos la EV para la categoría combinada, que incluyó a pacientes con más del 50% de afectación pulmonar.

La EV aumentó con las categorías de lesión pulmonar, del 54% (IC del 95%: 48-60) frente a cualquier signo de lesión pulmonar al 76% (IC del 95%: 59-86) contra más del 50% de lesiones pulmonares. La EV frente a diferentes niveles de hipoxia fue consistente (**Tabla 2**).

La EV contra el ingreso hospitalario fue más pronunciada en las mujeres (84%, IC del 95%: 66-92) en comparación con los hombres (76%, 95% IC: 51-88) y grupos de mayor edad (77%, IC 95%: 62-86) (**Tabla 3**).

Observamos un fuerte aumento en la probabilidad de hospitalización con edad para los pacientes no vacunados, asociada con una relación casi plana entre la edad y la probabilidad de ingreso hospitalario para el grupo de pacientes completamente vacunados (**Figura 1**).

No hubo diferencia en la EV por el centro de triaje de la LDCT. Las estimaciones de la EV bruta fueron menores en comparación con la EV ajustada. La EV ajustado por el tiempo transcurrido desde la segunda dosis fue del 60% (IC del 95%: 5-83) para el período de 14 a 55 días y del 85% (IC del 95%: 72-92) para el período de más de 56 días.

Table 1. Characteristics of Persons with Covid-19 referred to the LDCT Triage.

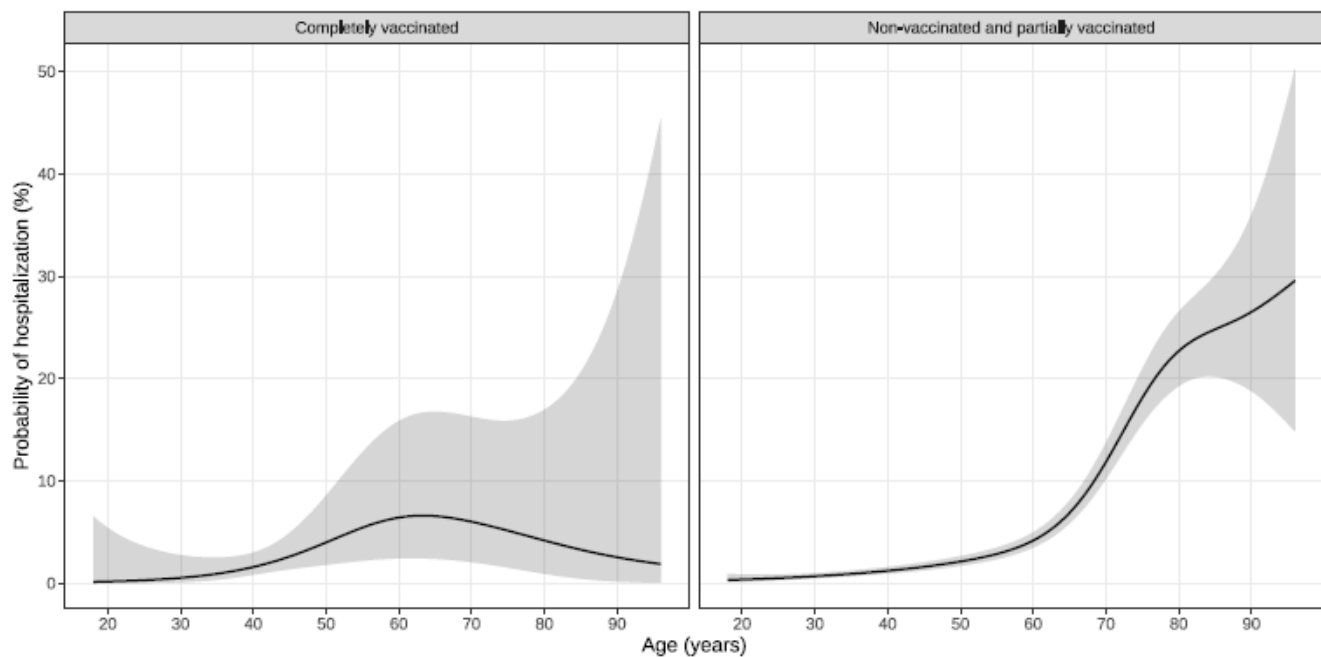
	Overall	Referred to outpatient follow-up (%)	Referred to hospital (%)
Age (mean (SD))	13,894	13,399	495
Age (categories (%))	48.2 (15.9)	47.6 (15.6)	64.9 (14.6)
18-30	2,050 (14.8)	2,042 (15.2)	8 (1.6)
31-40	2,961 (21.3)	2,931 (21.9)	30 (6.1)
41-50	2,746 (19.8)	2,698 (20.1)	48 (9.7)
51-60	2,750 (19.8)	2,668 (19.9)	82 (16.6)
60+	3,387 (24.4)	3,060 (22.8)	327 (66.1)
Sex (%)			
Female	8,585 (61.8)	8,270 (61.7)	315 (63.6)
Male	5,309 (38.2)	5,129 (38.3)	180 (36.4)
Triage centre (%)			
1	5,656 (40.7)	5,424 (40.5)	232 (46.9)
2	8,238 (59.3)	7,975 (59.5)	263 (53.1)
Vaccine doses reported (%)			
None	11,929 (85.9)	11,464 (85.6)	465 (93.9)
1 dose	586 (4.2)	573 (4.3)	13 (2.6)
2 doses	1,379 (9.9)	1,362 (10.2)	17 (3.4)
Vaccination status (%)			
Non-vaccinated	12,154 (87.5)	11,687 (87.2)	467 (94.3)
Partial vaccination	449 (3.2)	438 (3.3)	11 (2.2)
Complete vaccination	1,291 (9.3)	1,274 (9.5)	17 (3.4)
Oxygen saturation (median [IQR])	97 [97, 98]	97 [97, 98]	94 [92, 96]
Oxygen saturation (%)			
96% and more	13,509 (97.5)	13,349 (99.9)	160 (32.5)
94-95%	152 (1.1)	9 (0.1)	143 (28.9)
92-93%	140 (1.0)	1 (0.0)	139 (28.1)
Less than 92%	53 (0.4)	2 (0.0)	51 (10.3)
Missing data	40 (0.3)	38 (0.3)	2 (0.4)
Lung injury (%)			
No injury	4,526 (32.6)	4,526 (33.8)	0 (0.0)
<25%	7,638 (55.0)	7,638 (57.0)	0 (0.0)
25-50%	1,415 (10.2)	1,232 (9.2)	183 (37.0)
50-75%	284 (2.0)	3 (0.0)	281 (56.8)
>75%	31 (0.2)	0 (0.0)	31 (6.3)

Table 2. Effectiveness of Complete Vaccination Against Referral to Hospital, Lung Injury, and Hypoxia.

	Crude OR (95% CI)	Crude VE (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted VE (95% CI)
Triage result				
Outpatient follow-up	1.00	—	1.00	—
Referral to hospital	0.34 (0.21-0.55)	66% (45-79)	0.19 (0.12-0.32)	81% (68-88)
Lung injury				
No signs of lung injury	1.00	—	1.00	—
Any signs of lung injury	0.64 (0.57-0.72)	36% (28-43)	0.46 (0.40-0.52)	54% (48-60)
More than 25%	0.60 (0.48-0.72)	41% (28-52)	0.36 (0.29-0.45)	64% (55-71)
More than 50%	0.42 (0.26-0.69)	58% (31-74)	0.24 (0.14-0.41)	76% (59-86)
Oxygen saturation				
96% and more	1.0	—	1.0	—
Less than 96%	0.47 (0.28-0.78)	53% (22-72)	0.30 (0.18-0.51)	70% (49-82)
Less than 94%	0.58 (0.32-1.07)	42% (-7-68)	0.39 (0.21-0.72)	61% (28-79)
Less than 92%	0.58 (0.18-1.85)	42% (-85-82)	0.34 (0.10-1.12)	66% (-12-90)

Table 3. Effectiveness of Complete Vaccination Against Referral to Hospital, According to Age Group, Sex, and Triage Centre.

		Crude OR (95% CI)	Crude VE (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted VE (95% CI)
266					
267	Sex				
268	Female	0.26 (0.13–0.53)	74% (47–87)	0.16 (0.08–0.34)	84% (66–92)
269	Male	0.46 (0.24–0.91)	54% (9–76)	0.24 (0.12–0.49)	76% (51–88)
270	Age				
271	18–49	0.43 (0.10–1.74)	57% (-74–90)	0.37 (0.09–1.50)	63% (-51–91)
272	50 and older	0.23 (0.13–0.38)	77% (62–87)	0.18 (0.11–0.31)	82% (69–89)
273	Triage centre				
274	1	0.34 (0.16–0.72)	66% (28–84)	0.21 (0.10–0.46)	79% (54–90)
275	2	0.35 (0.18–0.65)	65% (35–82)	0.18 (0.09–0.36)	82% (64–91)

**Figure 1.** Probability of Referral to Hospital, According to Age and Vaccination Status (Shaded Areas Are 95% CI).

Discusión

Este es el primer estudio que examina la efectividad en el mundo real de la vacunación en Rusia, y uno de los primeros estudios a nivel mundial en proporcionar información sobre el efecto protector de la vacuna contra la lesión pulmonar asociada al COVID-19. V

La vacunación mostró un 81% de protección contra la derivación al hospital (internación) en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 sintomática durante la tercera ola de la pandemia del COVID-19, causada por la VOC Delta, en San Petersburgo. Es bastante similar al EV contra la VOC Delta informado para otras vacunas COVID-19 [15]. Anteriormente, solo se publicaron datos sobre una actividad de neutralización de virus reducida “in vitro” de Gam-COVID-Vac [23], pero no estaba claro cómo los resultados de laboratorio se convierten en práctica clínica.

La fuerza clara de este estudio es la disponibilidad de una evaluación independiente de la lesión pulmonar mediante la LDCT. Los radiólogos no contaban con información sobre el

estado de vacunación, mientras que la tomografía computarizada se aplicó como método de triage para todos los pacientes sintomáticos. El efecto protector de la vacunación fue consistente contra todos los grados de lesión pulmonar. Nosotros no observamos 75% o más de afectación del tejido pulmonar durante la LDCT en el grupo de pacientes completamente vacunados, lo que sugiere un fuerte y consistente efecto protector.

También se observó un efecto protector contra la disminución de la saturación de oxígeno. Estaba claro que ambos resultados secundarios (lesión pulmonar y disminución de la saturación de oxígeno) están estrechamente relacionados, pero la saturación de oxígeno y la LDCT fueron evaluados de forma independiente en los centros de triage. Ambos factores influyeron de forma independiente en la decisión de derivar al hospital, lo que explica la mayor EV contra el ingreso hospitalario que para el CT-score y la saturación de oxígeno solo. Estos resultados apoyan más los hallazgos del análisis primario.

Dado que todos los pacientes de nuestro estudio tenían COVID-19, nuestros resultados proporcionan información específica sobre el impacto de la vacunación en la gravedad de la enfermedad y su curso clínico. Dado que las infecciones irruptivas causan de gran preocupación, nuestros datos aseguran que el efecto de la vacuna va más allá del riesgo de contraer la infección. Muestra que la vacunación disminuye significativamente la gravedad de la enfermedad, y protege los pulmones de la lesión inducida por el virus.

Mientras que el SARS-CoV-2 es probable que se convierta de un virus pandémico a uno endémico, el papel de la vacunación también está evolucionando desde el control de una pandemia hasta el control de daños. Nuestros datos muestran que es factible. La tasa de mortalidad por la infección por COVID-19 está progresivamente aumentando con la edad en San Petersburgo [18]. Nuestros datos muestran que es una forma eficaz de proteger a las personas mayores más vulnerables de las devastadoras consecuencias de la pandemia.

La lesión pulmonar no solo se observa en el COVID-19, sino también en muchas otras infecciones virales respiratorias [24]. La lesión pulmonar que conduce a la neumonía y al síndrome de dificultad respiratoria aguda son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estas enfermedades. Las imágenes de pulmón con tomografía computarizada se utilizaron para la evaluación y estratificación del riesgo en el COVID-19 [25]. Sin embargo, en los Estados Unidos y en Europa la tomografía computarizada fue desaconsejada por las sociedades profesionales como la principal modalidad de imagen en los pacientes con COVID-19 leve debido al alto costo y al riesgo de transmisión, con énfasis en la evaluación clínica en su lugar [26]. En Rusia, debido a una atención primaria menos desarrollada, y al bajo costo de la LDCT, se convirtió en la principal modalidad de imagen utilizada para el triage del COVID-19. Esto ofreció la oportunidad única de evaluar la EV frente a la lesión pulmonar detectada con LDCT.

Nuestro estudio no proporciona evidencia directa sobre la EV contra la infección SARS-CoV-2 y la enfermedad sintomática. Sin embargo, se pueden hacer algunas inferencias indirectas al analizar las características del grupo general de pacientes de nuestro estudio. Al 23 de julio del 2021, el gobierno de la ciudad informó que se administró al menos una dosis de vacuna a 1.178.266 de residentes de San Petersburgo (26,5% de la población adulta) y 819.768 recibieron 2 dosis (18,5% de la población adulta) [19].

En nuestro estudio, entre 13.992 pacientes sintomáticos que fueron derivados al triage de LDCT, solo el 14,1% había recibido al menos una dosis y el 9,3% había recibido 2 dosis. En ausencia de datos a nivel individual, solo podemos estimar la eficacia cruda contra la

enfermedad sintomática, que es alrededor del 50%. Sin embargo, el ajuste por edad y sexo en la estimación de la EV frente al ingreso hospitalario en nuestro estudio movió la estimación puntual de aproximadamente el 66% al 81%. Es probable que nuestra estimación indirecta cruda de la EV contra la enfermedad sintomática también se haya subestimado. Sin embargo, si combinamos el efecto protector contra la enfermedad sintomática y el ingreso hospitalario, está en consonancia con los resultados de otras vacunas [13].

La EV contra la VOC Delta para una dosis de vacuna fue menor que para 2 dosis, y el efecto no se manifestó claramente hasta al menos 28 días después de la primera [15]. Obtuvimos resultados similares en nuestro estudio.

La estimación puntual para la vacunación parcial fue del 35%, pero el intervalo de confianza para el OR correspondiente incluyó la unidad, lo que sugiere un tamaño de muestra inadecuado debido a la EV mínima detectable del 70% para la exposición de vacunación parcial, como muestran nuestros cálculos de potencia.

Cabe señalar que en Rusia el intervalo recomendado de 21 días entre la primera y la segunda dosis de Gam-COVID-Vac por lo general se sigue estrictamente.

A diferencia de otro estudio [13], no encontramos ninguna indicación posible de disminución de la eficacia. La EV fue mayor en pacientes con un período más largo después de la segunda dosis. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que pueden intervenir posibles sesgos en el análisis estratificado de datos observacionales.

Hay varias limitaciones importantes de nuestro estudio. No teníamos la información sobre el tipo de vacuna, por lo que la EV estimada representa un efecto medio de la vacunación en San Petersburgo. Sin embargo, según estadísticas oficiales, al 23 de julio de 2021, en San Petersburgo, entre 1.227.496 personas que recibieron al menos una dosis de vacuna, 1.178.266 o el 96%, recibieron Gam-COVID-Vac, y el resto se distribuye entre las otras dos vacunas (EpiVacCorona, 21.943 o 1,7%, y KoviVac 27.287 o 2,2%) [19]. Es seguro asumir que nuestro estudio se aproxima a la efectividad de Gam-COVID-Vac.

La efectividad para EpiVacCorona y KoviVac serían difíciles de derivar del estudio de casos control observacional, debido a una captación insignificante.

Otra limitación importante de nuestro estudio es el posible sesgo de derivación. Los pacientes fueron remitidos a los centros de triage si tenían pruebas de PCR positivas y síntomas de la enfermedad, pero la decisión de derivar se dejó a criterio del médico. No podemos descartar que el estado de vacunación estaba influyendo en esta decisión. Si este fuera el caso, en nuestros datos observaríamos enfermedades más graves en individuos vacunados que los no vacunados. Alternativamente, los médicos pueden confiar plenamente en la protección de la vacuna y nunca remitir a los pacientes vacunados al triage. Sin embargo, observamos un número considerable de personas vacunadas en los centros de triage. Por lo tanto, creemos que el sesgo de derivación daría lugar a una subestimación de la EV. La vacunación también podría influir en el comportamiento de búsqueda de atención médica de los pacientes. Asumimos que la seguridad en uno mismo sobre la protección de la vacuna evitaría predominantemente que los pacientes con enfermedad leve busquen atención médica, y esto también conduciría a una subestimación de la EV frente a la enfermedad grave en nuestro estudio.

Los resultados del estudio también pueden estar sesgados si el triage hubiera remitido a los pacientes sintomáticos al hospital en función de su estado de vacunación.

Hasta donde sabemos, esta decisión se basó únicamente en el examen físico y los resultados de la LDCT.

El estado de vacunación se recopiló con fines de investigación, no formaba parte de ningún registro médico oficial. Hay pocas razones para creer que la vacuna influyó en la decisión de derivar al paciente al hospital.

Finalmente, los datos que utilizamos en nuestro estudio se recopilaron en los centros de triage y no en los hospitales. A pesar de que todos los pacientes que clasificaron para el tratamiento hospitalario fueron seguidos por el personal del centro de LDCT desde el momento en que fueron remitidos al hospital hasta el ingreso hospitalario, no conocemos la duración ni el resultado del ingreso hospitalario en sí. También es posible que los pacientes seleccionados para tratamiento ambulatorio fueron admitidos posteriormente. Nuestro estudio cubre solo un punto en el curso de su enfermedad y traza solo las decisiones tomadas en los centros de triage.

Se necesitan estudios observacionales adicionales para evaluar la efectividad de la vacunación contra la infección por SARS-CoV-2 y la muerte asociada al COVID-19.

Dadas las limitaciones de nuestros datos, solo pudimos estimar el efecto protector contra la lesión pulmonar y la derivación al hospital. Sin embargo, es seguro asumir que esos resultados se hacen pasar por un sustituto de la muerte asociada al COVID-19. Nuestro estudio no proporciona ninguna información sobre la seguridad de la vacuna, pero al menos para Gam-COVID-Vac, los datos de seguridad están disponibles de fuentes independientes [10, 11].

En conclusión, mostramos que la vacunación COVID-19 es eficaz contra la derivación al hospital en los pacientes con síntomas de infección por SARS-CoV-2 en San Petersburgo, Rusia.

La protección contra el ingreso hospitalario probablemente esté mediada por la protección contra la lesión pulmonar asociada al COVID-19.

La evidencia del mundo real sobre la EV contra el COVID-19 debe estar integrada en los programas de vacunación de la población para negociar el equilibrio de beneficios y daños de esta eficaz medida de control del COVID-19, que probablemente esté ganando aún más importancia a la luz del cese gradual de las intervenciones contra el COVID-19 y los llamados de "regreso a la normalidad".

Referencias

1. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vectorbased heterologous primeboost COVID19 vaccine in two formulations: two open, nonrandomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020;396(10255):887–897.
2. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vectorbased heterologous primeboost COVID19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397(10275):671–681.

3. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99–111.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:2603–2615.
5. Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ*. 2021;372(743).
6. Bucci E, Andreev K, Björkman A, Calogero RA, Carafoli E, Carninci P, et al. Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: more information needed. *The Lancet*. 2020;396(10256):e53.
7. Bucci EM, Berkhof J, Gillibert A, Gopalakrishna G, Calogero RA, Bouter LM, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10288):1881–1883.
8. Logunov DY, Dolzhikova IV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV. Safety and efficacy of the Russian COVID-19 vaccine: more information needed – Authors’ reply. *The Lancet*. 2020;396(10256):e54–e55.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial – Authors’ reply. *The Lancet*. 2021;397(10288):1883–1884.
10. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M, et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (GamCOVIDVac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EclinicalMedicine*. 2021:101027.
11. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Diaz M, Braguinsky N, Asprea V, et al. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. *medRxiv*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251071>.
12. Evans SJW, Jewell NP. Vaccine Effectiveness Studies in the Field. *New England Journal of Medicine* Editorial. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2110605>.
13. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the PfizerBioNTech and OxfordAstraZeneca vaccines on Covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case control study. *BMJ*. 2021;373(n1088).
14. Hitchings MD, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative Case-control study. *The Lancet Regional Health — Americas*. 2021.
15. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*. 2021;397(10293):2461–2462.

16. Karlinsky A, Kobak D. Tracking excess mortality across countries during the COVID19 pandemic with the World Mortality Dataset. *eLife*. 2021;10:e69336.
17. Arce JS, Warren SS, Meriggi NF, Scacco A, McMurry N, Voors M, et al. COVID19 vaccine acceptance and hesitancy in low and middle income countries, and implications for messaging. *Nature Medicine*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01454-y>.
18. Barchuk A, Skougarevskiy D, Kouprianov A, Shirokov D, Dudkina O, Tursunzade R, et al. COVID19 pandemic in Saint Petersburg, Russia: combining surveillance and populationbased serological study data in May, 2020–April, 2021. *medRxiv*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261428>.
19. Fontanka Ru. V Smolnom rasskazali, kakaya iz treh vaktsin zaschitila peterburzhtsev ot koronavirusa lutshe vsego; 2021. Available from: <https://www.fontanka.ru/2021/08/02/70057487/>.
20. Morozov SP, Chernina VY, Blokhin AI, Gombolevskiy VA. Chest computed tomography for outcome prediction in laboratoryconfirmed COVID19: a retrospective analysis of 38,051 cases. *Digital Diagnostics*. 2020;1(1):27–36.
21. Williams B. The National Early Warning Score 2 (NEWS2) in patients with hypercapnic respiratory failure. *Clinical Medicine*. 2019;19(1):94.
22. WHO. Evaluation of COVID19 vaccine effectiveness: interim guidance, 17 March 2021; 2021.
23. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, Odintsova AS, Siniavin AE, Nikiforova MA, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik VVaccinated People against Variants of Concern (VOC: B. 1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARSCoV2 Variants. *Vaccines*. 2021;9(7):779.
24. Franquet T, Jeong YJ, Lam HYS, Wong HYF, Chang YC, Chung MJ, et al. Imaging findings in coronavirus infections: SARSCoV, MERSCoV, and SARSCoV2. *The British Journal of Radiology*. 2020;93(1112):20200515.
25. Desmet J, Biebaû C, De Wever W, Cockmartin L, Viktor V, Coolen J, et al. Performance of LowDose Chest CT as a Triage Tool for Suspected COVID19 Patients. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2021;105(1):1–8.
26. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172–180.10

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)