



Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Orientación provisional

17 de marzo del 2021

OPS



Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 orientación provisional

17 de marzo del 2021

Índice

Agradecimientos	5
Siglas	6
Mensajes clave	7
1. Introducción	9
1.1 Finalidad de esta guía y público destinatario	9
1.2 Características epidemiológicas de la COVID-19	10
1.3 Panorama, situación regulatoria y consideraciones de política de las vacunas contra la COVID-19.....	11
1.4 Criterios propuestos para realizar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19.....	12
2. Función de los estudios de impacto y de efectividad de las vacunas contra la COVID-19..	13
2.1 Función de los estudios de la efectividad para evaluar las vacunas contra la COVID-19	13
2.2 Efectividad de las vacunas contra la COVID-19 frente a su impacto.....	15
3. Desenlaces de interés para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas.....	16
3.1 Muertes causadas por la COVID-19	17
3.2 COVID-19 grave.....	17
3.3 COVID-19 sintomática	18
3.4 Infección y transmisión de la COVID-19	19
3.5 Desenlaces confirmados por laboratorio frente a desenlaces sindrómicos	21
3.6 Duración de la protección.....	21
4. Determinación de los antecedentes de vacunación contra la COVID-19.....	23
5. Medición de las covariables.....	24
6. Diseños del estudio	30
6.1 Estudios de cohortes.....	33
6.2 Estudios de casos y controles	33
6.3 Diseño de casos y controles de prueba negativa (TND)	34
6.4 Método de cribado (método de casos basado en la población)	35
6.5 Diseño de regresión discontinua	36
7. Sesgos en los estudios de efectividad de las vacunas contra la COVID-19	37
8. Consideraciones de laboratorio	45
8.1 Pruebas para el diagnóstico confirmatorio	46
8.1.1 Métodos de laboratorio.....	46
8.1.2 Obtención de la muestra	47
8.1.3 Tipo de muestra	47

8.2 Caracterización genómica	48
8.3 Realización de pruebas para detectar una infección previa.....	48
9. Consideraciones estadísticas	49
9.1 Tamaño de la muestra	49
9.1.1 Estudio de cohortes	49
9.1.2 Estudio de casos y controles, y diseño de prueba negativa	50
9.2 Emparejamiento	52
9.3 Recopilación, gestión y análisis de los datos	52
9.3.1 Recopilación y gestión de los datos	52
9.3.2 Caracterización de los participantes.....	53
9.3.3 Enfoques analíticos para estimar las razones de tasas/posibilidades no ajustadas	53
9.3.4 Valoración de los factores de confusión y ajustes para tenerlos en cuenta	54
9.3.5 Tiempo transcurrido desde la vacunación.....	54
9.3.6 Análisis finales de la efectividad de las vacunas.....	55
9.3.7 Análisis adicionales	55
9.3.8 Interpretación y extrapolación de los resultados de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas	56
9.3.9 Agrupación de los datos de evaluaciones múltiples de la efectividad de las vacunas	57
10. Plataformas para realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19	58
11. Protección de los sujetos humanos y consentimiento informado	61
12. Notificación de los resultados.....	62
13. Referencias.....	64
Anexo 1: Ejemplos de protocolos relativos a la efectividad de las vacunas.....	73
Anexo 2: Tamaño de la muestra	75
Cuadro A2.1 Precisión de la estimación de $\pm 10\%$	75
Cuadro A2.2 Precisión de la estimación de $\pm 5\%$	76
Anexo 3: Posibles definiciones de caso; criterios de inclusión y exclusión	78
A3.1 Posibles definiciones de caso	78
COVID-19 sintomática.....	78
COVID-19 grave.....	78
A3.2 Criterios de inclusión sugeridos para casos y controles.....	80
A3.3 Posibles criterios de exclusión.....	81
Anexo 4: Elementos de notificación	82

Agradecimientos

La preparación de este documento fue coordinada por Daniel Feikin y Minal K. Patel del Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Este documento de orientación se elaboró con el aporte técnico de:

Qian Un (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [CDC], Estados Unidos)
Isabel Bergeri (Programa Mundial de la Influenza, OMS)
Joe Bresee (CDC, Estados Unidos)
Cowling Ben (universidad de Hong Kong)
Natasha Crowcroft (Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, OMS)
Kamal Fahmy (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental)
Siddhivinayak Hirve (Programa Mundial de la Influenza, OMS)
Michael Jackson (Kaiser Permanente Washington Health Research Institute)
Sudhir Joshi (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental)
Gagandeep Kang (Christian Medical College, Vellore (India))
Mark Katz (Oficina Regional de la OMS para Europa)
Claudio Lanata (Instituto de Investigación Nutricional, Perú)
Maïna L'Azou Jackson (Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias)
Marc Lipsitch (Universidad de Harvard, Estados Unidos)
Jason Mwenda (Oficina Regional de la OMS para África)
Francisco Nogareda (Consultor de la Organización Panamericana de la Salud)
Walt Orenstein (Universidad Emory, Estados Unidos)
Justin Ortiz (Universidad de Maryland, Estados Unidos)
Richard Pebody (Oficina Regional de la OMS para Europa)
Tamara Pilishvili (CDC, Estados Unidos)
Alba María Roperó (Organización Panamericana de la Salud)
Stephanie Schrag (CDC, Estados Unidos)
Peter Smith (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte)
Padmini Srikantiah (Fundación Bill y Melinda Gates)
Lorenzo Subissi (Enfermedades Emergentes y Zoonosis, OMS)
Marta Valenciano (Epicconcept)
David Vaughn (Fundación Bill y Melinda Gates)
Jennifer Verani (CDC, Estados Unidos)
Annelies Wilder Smith (Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos, OMS)

Kim Mulholland (Royal Children's Hospital, Melbourne (Australia) y Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (Reino Unido)) y Marc-Alain Widdowson (Instituto de Medicina Tropical, Amberes (Bélgica)) proporcionaron un análisis crítico del documento.

Siglas

aOR	razón de posibilidades ajustada
aRR	razón de tasas ajustada
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos)
CEPI	Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias
CLIA	inmunoensayos de quimioluminiscencia
COVID-19	enfermedad por coronavirus del 2019
TND	Diseño de casos y controles de prueba negativa (<i>test-negative design</i>)
ESAVI	eventos adversos atribuibles a la vacunación o inmunización
ELISA	ensayos de inmunoadsorción enzimática
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETI	enfermedad tipo influenza
EV	efectividad de las vacunas
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b
IC	intervalo de confianza
IRAG	infección respiratoria aguda grave
IVIR-CA	Comité asesor de investigación sobre la aplicación en materia de inmunización y vacunas (OMS)
OMAS	Organización para el Mantenimiento de la Salud
OMECE	oxigenación por membrana extracorpórea
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	presión arterial
rRT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real
SAGE	Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (OMS)
SDRA	síndrome de dificultad respiratoria aguda
STROBE	Fortalecimiento de la notificación de los estudios observacionales en epidemiología
UCI	unidad de cuidados intensivos
VSR	virus sincitial respiratorio

Mensajes clave

En este documento se presenta orientación provisional sobre las mejores prácticas para evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 usando el diseño de estudio observacional. Se examinan las consideraciones esenciales del diseño, el análisis y la interpretación de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, dado que se pueden obtener resultados sesgados aun en entornos en los que la exhaustividad y la calidad de los datos son altas. Esta orientación se dirige principalmente a las evaluaciones realizadas en los países de ingresos bajos o medianos, pero la mayoría de los conceptos también se aplican a las evaluaciones de la efectividad de las vacunas en entornos de ingresos altos.

Mensajes clave del presente documento:

- Dada su complejidad metodológica y su sensibilidad a los sesgos, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, no es necesario que todos los países que introducen vacunas contra la COVID-19 las realicen. Se proporciona una lista de verificación de los criterios que deben existir al considerar la posibilidad de realizar tales evaluaciones.
- Los objetivos de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas son evaluar el desempeño real de las vacunas, subsanar las lagunas de la evidencia procedente de los ensayos clínicos (incluida la efectividad en algunos grupos, la efectividad contra variantes de interés y la duración de la protección), contribuir a los modelos de impacto y proporcionar después de la autorización confirmación de la efectividad de los productos aprobados condicionalmente.
- Los desenlaces más factibles de evaluar en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas en la mayoría los entornos son la enfermedad sintomática y la enfermedad grave. Los estudios sobre la efectividad de las vacunas en cuanto a la mortalidad, la infección y la transmisión, si bien revisten gran importancia para la salud pública, generalmente requieren estudios especiales específicos con más recursos.
- Recomendamos el uso de desenlaces confirmados por laboratorio en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas. En este momento, recomendamos el uso de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT-PCR, por su sigla en inglés) para el análisis de laboratorio de los participantes. Las muestras deben tomarse dentro de un plazo de 10 días desde el inicio de la enfermedad.
- Recomendamos no utilizar la autnotificación de la vacunación contra la COVID-19 como única fuente que indique si una persona se ha vacunado, debido al sesgo del recuerdo y a la falta de detalles relativos al producto. Debe usarse la vacunación documentada para el análisis primario; la vacunación autnotificada podría incluirse en un análisis secundario.
- Aunque no está exento de posibles sesgos, recomendamos el diseño de prueba negativa (*test-negative design*) como el método más eficaz y logísticamente factible para evaluar la efectividad de las vacunas en los países de ingresos bajos o medianos, con la ventaja de que ofrece cierto grado de comparabilidad entre casos y controles ya que todos ellos buscaron atención de salud para una enfermedad similar en los mismos establecimientos. Otros métodos que podrían considerarse son los estudios de cohortes, los estudios de casos y controles, y el método de cribado (*screening method*)(en ciertos entornos ofrece información fidedigna sobre la cobertura en diferentes momentos durante el período del estudio).
- Dada la falta de aleatorización de la vacunación en los entornos reales, todos los diseños de estudio observacional están sujetos a sesgo porque las personas vacunadas suelen ser diferentes de las personas no vacunadas respecto de su riesgo de contraer la enfermedad, independientemente de la vacunación. Entre los sesgos importantes figuran: los factores de

confusión debidos a la búsqueda de atención de salud o al riesgo de exposición, la clasificación errónea de los desenlaces debido a errores de diagnóstico, infección previa por el SARS-CoV-2 e inferencias falsas respecto de la disminución de la inmunidad. Es importante recopilar covariables clave para controlar el sesgo de confusión en el análisis.

- Respecto del análisis primario de los estudios de efectividad de las vacunas, se recomienda aplicar un enfoque conservador para considerar que una persona está potencialmente protegida por la vacunación solo 14 días después de la fecha de la primera dosis de la vacuna (el tiempo requerido para obtener protección en la mayoría de los vacunados con la mayoría de las vacunas) y entre 7 y 14 días después de la segunda dosis de la vacuna (según corresponda). Pueden realizarse análisis secundarios con intervalos diferentes después de la vacunación a fin de ayudar a orientar las políticas futuras.
- El análisis primario debe comparar a las personas que reciben el número recomendado de dosis de la misma vacuna con las que no se han vacunado. Los análisis secundarios incluyen a personas parcialmente vacunadas, personas que reciben dosis de dos vacunas diferentes, los grupos destinatarios, las variantes del virus y los antecedentes de infección o enfermedad por el SARS-CoV-2, si están disponibles. Si bien la OMS no recomienda actualmente la vacunación parcial ni el uso de diferentes vacunas para completar un ciclo, es posible que esto esté sucediendo en el mundo real y los resultados podrían servir de base para las políticas futuras.
- Las estimaciones de la efectividad de las vacunas que varían en cuanto a la eficacia en los ensayos clínicos podrían ser válidas o no serlo, por lo que deben investigarse minuciosamente las razones de la diferencia.
- Entre las plataformas existentes que pueden usarse para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas figuran los sistemas de vigilancia de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), la enfermedad tipo influenza (ETI), otro tipo de vigilancia de enfermedades sindrómicas en hospitales centinela, vigilancia de los trabajadores de salud, bases de datos administrativos y brotes bien definidos.
- Recomendamos la notificación estandarizada de los resultados de los estudios basados en la orientación de la iniciativa de fortalecimiento de la notificación de los estudios observacionales en epidemiología (conocida como STROBE por su sigla en inglés), así como elementos específicos de la COVID-19 adicionales sugeridos que se describen a continuación.

1. Introducción

1.1 Finalidad de esta guía y público destinatario

Desde su aparición en diciembre del 2019, el SARS-CoV-2, virus que causa la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19), ha causado grandes estragos a nivel mundial. Al 28 de febrero del 2021, se han registrado 110 millones de casos y 2,5 millones de muertes en todo el mundo a causa de la COVID-19 (1). Si bien la mayoría de las muertes por la COVID-19 ocurren en adultos mayores y personas que padecen enfermedades crónicas concomitantes, se han registrado muertes en personas de todas las edades. Además, la pandemia ha causado morbilidad generalizada y ha requerido medidas de control que han devastado las economías mundiales. En respuesta a la pandemia, las iniciativas mundiales dirigidas a elaborar múltiples vacunas para proteger contra la COVID-19 no han tenido parangón en la historia de la salud pública. Para fines del 2020, tres vacunas contra la COVID-19 habían recibido autorización para uso en emergencias o habían sido incluidas en la lista de uso en emergencias por autoridades regulatorias de nivel de madurez 4, basándose en el cumplimiento de criterios predefinidos respecto de la seguridad y la eficacia, y al menos varias docenas más se están estudiando en ensayos clínicos (2).

Desde diciembre del 2020 comenzaron a desplegarse las vacunas de acuerdo con diversos planes de asignación, que difieren según el país. En general, se basan en criterios sobre el riesgo de padecer cuadros graves y de morir, en principios éticos de justicia y equidad, y en consideraciones sobre la reanudación de las economías estancadas (3, 4). A medida que aumenta la capacidad de producción de vacunas y se autorizan nuevos productos, los criterios de asignación se ampliarán hasta que el suministro permita el uso generalizado de las vacunas.

Durante las fases de implementación iniciales, como ocurre con toda vacuna nueva, las evaluaciones posteriores a la introducción serán importantes para responder a muchas de las preguntas que aún subsisten acerca del desempeño de estas vacunas. Cuando una vacuna se usa fuera de la población de un ensayo, sus efectos pueden diferir en zonas geográficas o grupos poblacionales específicos. La efectividad de las vacunas puede ser diferente respecto de diversos desenlaces de la enfermedad, respecto de la infección y la infecciosidad, y respecto de las nuevas cepas o variantes emergentes del virus. Además, tendrán que abordarse importantes cuestiones programáticas, como la efectividad de los calendarios incompletos de las dosis, la variación en los intervalos de las dosis y la intercambiabilidad de distintos productos vacunales. La capacidad subóptima de la cadena de frío y la administración incompleta y fuera del calendario de las dosis podrían causar un desempeño diferente de la vacuna. Las vacunas podrían no ser tan efectivas contra las nuevas variantes del virus. Por último, la evaluación de la duración de la protección de las vacunas requiere estudios a más largo plazo. En el presente documento se ofrece orientación en cuanto a las mejores prácticas para realizar evaluaciones posteriores a la introducción sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19.

La mayor parte de los resultados de los ensayos clínicos probablemente provenga de la población de países de ingresos altos o medianos, por lo que será particularmente

importante evaluar la efectividad en los países de ingresos bajos y de ingresos medianos bajos. En el presente documento se destacan los enfoques que se consideraron más factibles en los países de ingresos bajos y de ingresos medianos bajos.

Esta orientación para realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas en el caso de las vacunas contra la COVID-19 se adhieren, en muchos aspectos, a las orientaciones anteriores proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre cómo evaluar la efectividad de las vacunas en estudios observacionales, en particular las vacunas contra el rotavirus, la influenza, el *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) y el neumococo (5–7). Debido a su semejanza respecto del cuadro clínico y características epidemiológicas, este documento de orientación se basa en gran medida en la orientación sobre la efectividad de la vacuna contra la influenza. No obstante, algunas características epidemiológicas distintivas de la COVID-19 y las vacunas contra esta entraña retos y métodos singulares en cuanto a la evaluación.

Esta orientación está destinada principalmente para los investigadores y los profesionales de salud pública que diseñarán y realizarán evaluaciones observacionales de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, así como para los encargados de formular políticas que interpretarán y aplicarán los resultados de estas evaluaciones. En el documento se examinan algunas consideraciones fundamentales relativas al diseño, el análisis y la interpretación de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, dado que pueden obtenerse resultados sesgados incluso en entornos donde la exhaustividad y calidad de los datos son altas. Estas recomendaciones también tienen como meta asegurarse de que haya un nivel de la comparabilidad y exhaustividad de los informes sobre los estudios que permita compararlos.

Es importante señalar que no recomendamos que todos los países que introducen vacunas contra la COVID-19 realicen evaluaciones de su efectividad. Es probable que muchos países del mundo realicen evaluaciones de la efectividad de diversas vacunas diferentes, y cabe esperar que los resultados sean aplicables a otros países en la misma región con población, características epidemiológicas de la COVID-19 y sistemas de vacunación similares. La decisión de realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas debe basarse en la necesidad de contar con estimaciones de la efectividad específicas de los países o las regiones para guiar las políticas en materia de vacunas, y en la capacidad para llevar a cabo evaluaciones rigurosas de la efectividad que reduzcan a un mínimo los sesgos y optimicen las probabilidades de obtener resultados exactos.

1.2 Características epidemiológicas de la COVID-19

La COVID-19 se detectó por primera vez en Wuhan (China) en diciembre del 2019. La OMS declaró que se trataba de una emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero del 2020 y de una pandemia el 11 de marzo del 2020. Los conocimientos acerca de la transmisión del SARS-CoV-2, el virus causal, evolucionan continuamente a medida que se obtiene nueva evidencia. Según la evidencia disponible, el SARS-CoV-2 se propaga principalmente entre las personas cuando una persona infectada está en estrecho contacto con otra (8, 9). El período de incubación estimado (desde el momento de la infección hasta el del inicio de los primeros síntomas) es de entre 2 y 14 días, con una mediana de 5 días. Es

importante señalar que la infección también puede ser asintomática, pero aún puede ser transmisible (10–12).

Se ha notificado una amplia gama de síntomas de la COVID-19, el más común es el de la aparición aguda de fiebre, escalofríos, tos y disnea. La pérdida del olfato o del gusto son síntomas que parecen ser más comunes que en otras infecciones respiratorias virales. La mayoría de las infecciones por el SARS-CoV-2 son asintomáticas o causan un cuadro leve. Algunas personas contraerán síndrome posterior a la COVID-19 aguda (también conocido como “COVID-19 prolongada” o “COVID-19 de larga duración”). Los datos de varios países indican que entre el 14% y el 19% de las personas enfermas son hospitalizadas y entre el 3% y el 5% desarrollarán un cuadro grave que requerirá ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para el tratamiento de las complicaciones (13–15). Los hallazgos radiológicos, que consisten principalmente en una apariencia de “vidrio molido” en el parénquima pulmonar, se han observado incluso en personas levemente sintomáticas. La edad mayor, en particular de más de 60 años, es el factor de riesgo más fuerte de enfermedad grave y muerte (16–18). Las enfermedades no transmisibles subyacentes, como la diabetes, la hipertensión, las cardiopatías, la neumopatía crónica y el cáncer, también son factores de riesgo de enfermedad grave y muerte (16, 19–22). Algunos grupos raciales, las personas que tienen obesidad mórbida y las embarazadas también tienen un alto riesgo de desarrollar un cuadro grave (23–26).

Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 son generalmente más leves en la población infantil que en la población adulta. Sin embargo, una presentación aguda rara con un síndrome hiperinflamatorio que causa insuficiencia multiorgánica y choque temporalmente asociado con la COVID-19 en los niños se ha descrito como síndrome inflamatorio multisistémico infantil (27).

1.3 Panorama, situación regulatoria y consideraciones de política de las vacunas contra la COVID-19

Con una rapidez sin precedentes, para fines del 2020, se estaban elaborando más de 200 vacunas experimentales en diversas plataformas, de las cuales 14 están se encuentran en una fase avanzada de desarrollo clínico, y tres han sido objeto de autorización para uso en emergencias o inclusión en la lista de uso en emergencias por autoridades regulatorias de nivel de madurez 4 y han comenzado a desplegarse en múltiples países. Otras vacunas han recibido aprobación regulatoria nacional y se están usando en unos cuantos países, algunas antes de que se obtengan los resultados de los ensayos de eficacia (2). Muchos países han concertado acuerdos bilaterales con múltiples fabricantes para obtener vacunas contra la COVID-19 (28). Sin embargo, la mayoría de los países de ingresos bajos o medianos han recurrido al Mecanismo COVAX mundial sobre vacunas, que está codirigido por la OMS, la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI) y Gavi, la Alianza para las Vacunas (29). Dentro del Mecanismo COVAX, los recursos aseguran la investigación y el desarrollo de su cartera de vacunas y la demanda mancomunada para el acceso equitativo a las vacunas contra la COVID-19 para los todos los países participantes. Mediante el Mecanismo COVAX, los países recibirán asignaciones de vacunas proporcionales al tamaño de su población que se desplegarán conforme a los marcos nacionales de asignación (30).

Todas las vacunas contra la COVID-19 para uso en el país deberán ser autorizadas por las autoridades regulatorias nacionales. Es probable que la mayoría de las aprobaciones tempranas para su uso se basen en resultados provisionales de ensayos de eficacia, que llevan a la autorización para su uso en emergencias o la inclusión en la lista de uso en emergencias, o a una aprobación condicional. La autorización para uso en emergencias o la inclusión en la lista de uso en emergencias no constituye un otorgamiento de licencia, y debe obtenerse una licencia oficial para estas vacunas. Después de la autorización para uso en emergencias o la inclusión en la lista de uso en emergencias por las autoridades regulatorias, las vacunas contra la COVID-19 pueden presentarse al programa de precalificación de vacunas de la OMS. La OMS también tiene un mecanismo de inclusión en la lista de uso en emergencias para las vacunas contra la COVID-19 (31). Las vacunas aprobadas para compra a través del Mecanismo COVAX requieren precalificación de la OMS, o la autorización para uso en emergencias o la inclusión en la lista de uso en emergencias por autoridades regulatorias de nivel de madurez 4 (p. ej., la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos).

El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, por su sigla en inglés) asesora a la OMS respecto de las políticas de vacunación. El SAGE analiza la evidencia de los ensayos clínicos de las vacunas contra la COVID-19 y formula recomendaciones específicas para los productos, en particular respecto del uso de vacunas en los países de ingresos bajos o medianos. Cabe señalar que no todas las vacunas contra la COVID-19 se presentarán para precalificación de la OMS, serán recomendadas por el SAGE para uso ni se obtendrán a través del Mecanismo COVAX. Algunas vacunas podrían usarse en los países mediante arreglos bilaterales con los fabricantes. Es importante que estas vacunas también se evalúen después de la introducción mediante evaluaciones de la efectividad bien ejecutadas en los entornos en los que se despliegan.

1.4 Criterios propuestos para realizar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Las evaluaciones de la efectividad de las vacunas requieren planificación, conocimientos técnicos especializados, recursos y tiempo considerables. A continuación figuran los criterios que se propone que se hayan establecido para realizar una evaluación de la efectividad de alta calidad:

- **Fundamentos claros de salud pública** para realizar la evaluación de la efectividad de las vacunas que permita fundamentar las decisiones en materia de políticas en el país, en la región o a nivel mundial. Se alienta la participación de los ministerios de salud en la evaluación de la efectividad con miras a facilitar la utilización de los datos para guiar las políticas.
- **Un equipo con experiencia en epidemiología** para elaborar el protocolo, ejecutar la evaluación sobre el terreno, evaluar los sesgos, analizar los datos e interpretar los resultados. Se recomienda consultar con los asociados técnicos que tengan experiencia en estudios de la efectividad de las vacunas.
- **Dotación de personal especializado**, incluido un equipo con experiencia sobre el terreno, a fin de reclutar a participantes aplicando rigurosamente las definiciones de caso para el cribado y asegurar la realización de cualquier prueba necesaria; y para

rellenar cuestionarios y efectuar seguimientos, según sea necesario para algunos diseños de estudio. Es probable que se necesite personal en cada sitio de reclutamiento. Otro personal clave incluye supervisores, especialistas en datos y apoyo administrativo.

- **Sitios determinados para el reclutamiento:** las plataformas existentes de vigilancia son una ventaja, pero no son un requisito previo necesario para realizar los estudios. Sin embargo, establecer nuevas plataformas de vigilancia tomará tiempo. También podrían utilizarse bases de datos de historiales médicos electrónicos si las hay.
- **Disponibilidad de pruebas fiables de diagnóstico en la población del estudio,** preferentemente la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT-PCR), idealmente con una sensibilidad de $\geq 85\%$ y una especificidad de $\geq 98\%$. La prueba debe ser gratuita para los posibles participantes en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas.
- **Capacidad de evaluar con exactitud el estado de vacunación** de los participantes, generalmente a través de registros electrónicos o en papel.
- **Capacidad establecida para la recopilación, la gestión y el análisis de datos:** es esencial contar con la participación de estadísticos y epidemiólogos apropiadamente capacitados. Es necesario conocer las posibles fuentes de sesgo y tener la capacidad de captar con exactitud los datos sobre las posibles variables de confusión.
- **Capacidad para reclutar a suficientes participantes** a fin de obtener el tamaño de la muestra requerido. El tiempo necesario para completar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas depende de muchas variables (p. ej., los desenlaces, el diseño, la incidencia), pero generalmente requiere varios meses como mínimo.
- **Plan de difusión de datos establecido:** la disposición a comunicar los resultados usando criterios estandarizados o de transmitir resultados o datos para análisis en varios sitios.
- **Obtención de financiamiento para respaldar una evaluación rigurosa:** los costos variarán según los costos del país, la existencia de plataformas que pueden aprovecharse, el diseño del estudio y el tamaño de la muestra. Puede necesitarse financiamiento para la dotación de personal adicional, suministros para la toma de muestras y las pruebas de laboratorio, el transporte o equipo para la gestión de datos.
- **Comité de revisión de ética en funcionamiento** para examinar el protocolo rápidamente, si se considera necesario según el propósito de la investigación local.

2. Función de los estudios de impacto y de efectividad de las vacunas contra la COVID-19

2.1 Función de los estudios de la efectividad para evaluar las vacunas contra la COVID-19

Si bien la decisión de introducir las vacunas contra la COVID-19 de efectividad comprobada podría no plantear dudas para la mayoría de los países debido a la onerosa carga de enfermedad para la salud pública y la economía en todo el mundo, aún será esencial conocer la efectividad de estas vacunas en entornos reales después de su introducción. Los ensayos clínicos de fase III no responderán todas las preguntas relativas al desempeño de

estas vacunas. La mayoría de los ensayos están usando la infección sintomática por el SARS-CoV-2 como su principal criterio de valoración final. Dada la elevada incidencia actual, muchos ensayos lograrán (o ya han logrado) el objetivo principal después de unos cuantos meses y luego los fabricantes solicitarán a los reguladores la autorización para uso en emergencias o la inclusión en la lista de uso en emergencias. Cuando estas se hayan aprobado, las vacunas estarán disponibles rápidamente, porque la fabricación ya ha empezado, como ha ocurrido con las primeras vacunas. Es probable que muchas personas que han recibido placebo en estos ensayos clínicos reciban la vacuna activa antes del final del ensayo, con lo que se limita la capacidad de alcanzar el poder estadístico para evaluar muchos de los desenlaces secundarios. Algunos de estos desenlaces secundarios serán esenciales para los encargados de formular políticas, como la eficacia contra la COVID-19 grave y la muerte, la duración de la protección y los factores de riesgo de fracaso de las vacunas. Además, hasta la fecha, los ensayos no se han enfocado en el reclutamiento de algunos grupos que podrían vacunarse, como las embarazadas.

En el futuro, las vacunas contra la COVID-19 podrían autorizarse condicionalmente para uso sobre la base de los datos de inmunogenia, si esto se considera como una posible medida substitutiva de la eficacia, y tales vacunas requerirán evidencia de efectividad contra la enfermedad después de la autorización. Es probable que las preguntas clave que deben responderse acerca de las vacunas contra la COVID-19 solo se respondan a través de estudios observacionales sobre la efectividad de las vacunas después de que estas se introduzcan (recuadro 1).

Recuadro 1. Objetivos de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 después de la introducción

1. Evaluar el desempeño real de las vacunas y no en las condiciones cuidadosamente controladas de un ensayo:

- por ejemplo, la cadena de frío (especialmente el almacenamiento en temperaturas ultrabajas), la fecha e integridad del calendario de las dosis, la población general, incluidas las personas excluidas de la participación en los ensayos, y las diferentes variantes del virus en circulación.

2. Subsancar las lagunas en la evidencia procedente de los ensayos clínicos de la eficacia de las vacunas:

- desenlaces de interés (p. ej., enfermedad grave, muerte, infección sintomática o asintomática, transmisión);
- grupos poblacionales en riesgo (p. ej., las personas de mucha edad, las personas con infección por el VIH);
- duración de la protección vacunal (p. ej., ¿se necesitará una revacunación?);
- si las nuevas variantes o la deriva antigénica del virus afectará a la efectividad de las vacunas;
- efectividad de las vacunas coadministradas con las vacunas rutinarias.

3. Contribuir a modelos que estimen el impacto de las vacunas en los indicadores económicos y de salud.

4. Proporcionar confirmación de la efectividad de los productos condicionalmente aprobados después de la autorización para los organismos regulatorios.

2.2 Efectividad de las vacunas contra la COVID-19 frente a su impacto

Recuadro 2. Medición del desempeño de las vacunas

Eficacia de las vacunas: disminución del riesgo de infección o enfermedad en las personas vacunadas producida por la vacunación en circunstancias cuidadosamente controladas; estimada a partir de ensayos clínicos aleatorizados.

Efectividad de las vacunas: disminución del riesgo de infección o enfermedad en las personas vacunadas atribuida a la vacunación en condiciones reales; estimada a partir de estudios observacionales (no aleatorizados).

Impacto de las vacunas: disminución de la incidencia de infección o enfermedad en una población en la que algunas personas se vacunan. El impacto de la vacuna depende de la cobertura de vacunación y resulta de los efectos directos de la vacunación en la persona vacunada, así como de cualquier efecto indirecto en la persona vacunada y no vacunada debido a la protección colectiva (32, 33). El impacto también puede referirse a otras mediciones además de la enfermedad, como el funcionamiento y la capacidad de los sistemas de salud y los indicadores económicos.

Las evaluaciones de la manera en que las vacunas funcionan en una población normalmente consideran tres parámetros: la eficacia, la efectividad y el impacto (recuadro 2). La eficacia suele estimarse en los ensayos clínicos anteriores al otorgamiento de la licencia. Este documento de orientación se centrará principalmente en la efectividad real de las vacunas. Sin embargo, se justifica describir brevemente el impacto de las vacunas contra la COVID-19, ya que la disminución de la incidencia general de la enfermedad en la población resultante de un programa de vacunación proporciona una medición clave del efecto en la salud pública. El impacto que tienen los programas de vacunación en la carga de enfermedad normalmente se evalúa usando sistemas de vigilancia que comparan la incidencia de la enfermedad antes y después de la implementación de las vacunas. Respecto de ciertas vacunas, estas evaluaciones pueden incluir la incidencia de desenlaces confirmados por laboratorio, como la infección por *S. pneumoniae* invasor o por rotavirus, y de desenlaces no específicos, como hospitalizaciones o muertes por neumonía o diarrea, y la diferencia en la incidencia se atribuye al programa de vacunación. Estos estudios del impacto previo y posterior, en los que se suelen aplicar métodos de series temporales interrumpidas sobre los datos de vigilancia, pueden revelar el grado en el que la introducción de la vacuna ha reducido la incidencia de la enfermedad (34). Sin embargo, los estudios de impacto previo y posterior son más apropiados para las enfermedades endémicas que presentan características epidemiológicas anuales bastante uniformes, como la infección por el Hib, el neumococo y el rotavirus. Cuando las tasas y la gravedad de la enfermedad varían sustancialmente de un año a otro, como ocurre con la influenza, los estudios de impacto previo y posterior generalmente son difíciles de interpretar. En el caso de la COVID-19,

habrá datos de referencia sobre la incidencia correspondientes a un poco más de un año en el período anterior a la vacunación en la mayoría de los lugares. Además, la propagación del SARS-CoV-2 ha sido variable ya que se ha visto afectada por diferentes intervenciones no farmacológicas a lo largo del tiempo y en distintas zonas geográficas, y la enfermedad ha registrado picos y valles que varían en el tiempo y el espacio, lo que impide realizar evaluaciones de impacto previo y posterior en la mayoría de los entornos. Además, la búsqueda de atención de salud y los patrones de diagnóstico de la COVID-19 pueden cambiar después del despliegue de las vacunas, como se ha observado cuando se introdujeron otras vacunas. Por estas razones, es probable que los estudios formales de impacto previo y posterior, como las series temporales interrumpidas, sean difíciles de realizar con las vacunas contra la COVID-19. Si se realizan estudios de impacto previo y posterior sería importante adoptar medidas para evaluar las tendencias temporales. Por ejemplo, los investigadores podrían comparar los cambios contemporáneos de las tasas de la COVID-19 entre los grupos o zonas que han sido objetivo de las vacunas y los grupos que no lo han sido, o evaluar los cambios de las tasas de pruebas o el porcentaje de resultados positivos en las personas que se han hecho la prueba después de la introducción de las vacunas (35). No obstante, en muchos entornos, dichos estudios serán muy difíciles interpretar, a menos que hayan ocurrido disminuciones claramente evidentes de la incidencia que coincidan con la introducción de las vacunas.

El impacto de las vacunas también podría evaluarse mediante una introducción progresiva de las vacunas por zona geográfica (p. ej., diseño escalonado), que quizá permita la evaluación contemporánea de la disminución de la incidencia resultante de la vacunación generalizada. Esto podría ser un enfoque deseable en un entorno en el que el suministro de las vacunas es limitado. Las limitaciones de este enfoque incluyen las características epidemiológicas variables de la COVID-19 en diferentes zonas geográficas y un despliegue de las vacunas rápido que no da suficiente tiempo para evaluar las tasas registradas en las zonas donde se han vacunado y en las que no se han vacunado las personas. Por otra parte, demorar la vacunación en ciertas zonas podría ser políticamente inaceptable, poco ético, impráctico o contraproducente.

Además de los estudios especiales rigurosamente diseñados, no recomendamos realizar estudios de impacto de las vacunas en la mayoría de los entornos de los países de ingresos bajos o medianos, especialmente en intervalos cortos de tiempo después de la introducción de las vacunas. La interpretación de los datos de estudios de impacto previo y posterior debe hacerse con cuidado.

3. Desenlaces de interés para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas

En las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, pueden considerarse varios desenlaces importantes de interés.

3.1 Muertes causadas por la COVID-19

La carga de mortalidad por la COVID-19 ha sido devastadora; se han registrado 1,7 millones de muertes en el primer año de la pandemia y el número sigue aumentando rápidamente (1). Evitar las muertes causadas por la COVID-19 ha sido uno de los principios que han guiado las recomendaciones para la asignación temprana de las vacunas contra la COVID-19, aunque ninguno de los ensayos controlados han sido lo suficientemente amplios como para evaluar la eficacia frente a este criterio de valoración. Por consiguiente, la medición de la efectividad de las vacunas frente a las muertes causadas por la COVID-19 tendría una gran importancia en materia de salud pública.

No obstante, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de las muertes causadas por la COVID-19 son difíciles desde el punto de vista metodológico. Primero, muchas personas que han muerto a causa de la COVID-19 no han sido objeto de pruebas diagnósticas, lo que dificulta distinguir las muertes causadas por la COVID-19 y las no causadas por dicha infección. Tal podría ser el caso particularmente en entornos de países de ingresos bajos o medianos, donde tal vez muchas personas no busquen atención hospitalaria antes de morir. Es probable que los intentos para determinar las muertes causadas por la COVID-19 mediante la autopsia verbal retrospectiva produzcan resultados inexactos debido a la falta de especificidad en la definición de la COVID-19 basada en signos y síntomas. Segundo, podría ser difícil acumular en el sitio de un estudio suficientes muertes confirmadas producidas por la COVID-19, ya que la incidencia de la mortalidad por la COVID-19 sigue siendo relativamente baja, especialmente en algunos entornos de países de ingresos bajos o medianos donde hay menos personas mayores (36). Tercero, tal vez sea difícil obtener el estado de vacunación exacto de las personas fallecidas en la mayoría de los países de ingresos bajos o medianos. **Dadas estas inquietudes, en la mayoría de los entornos no se recomienda realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas cuando el principal desenlace es solo la mortalidad por la COVID-19.**

Sin embargo, es importante señalar que las muertes son un subconjunto de las personas que presentan un cuadro grave (véase la sección **Error! Reference source not found.**). En algunos entornos tal vez sea posible realizar alguna evaluación del impacto de las vacunas en las muertes causadas por la COVID-19. Algunos entornos quizá tengan bases de datos administrativos lo suficientemente grandes (p. ej., las organizaciones para el mantenimiento de la salud, registros electrónicos de salud en hospitales grandes), con determinaciones estandarizadas de la causa de muerte y el estado de vacunación, como para posibilitar un análisis retrospectivo de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 frente a las muertes. Si hay vacunas disponibles en un plazo breve y que sean sumamente efectivas con una cobertura alta entre los grupos de alto riesgo, una reducción de la mortalidad excesiva atribuida a la COVID-19 podría reflejar un fuerte impacto de las vacunas (aunque no necesariamente estimará la efectividad de las vacunas) (37).

3.2 COVID-19 grave

La enfermedad grave es un desenlace importante en materia de salud pública y de formulación de políticas, ya que es precursor de la muerte, puede ocasionar morbilidad a largo plazo y tiene repercusiones sustanciales en los sistemas de atención de salud. Es

probable que la confirmación de la COVID-19 grave se pueda realizar en muchos entornos. La hospitalización puede servir de criterio mínimo razonable en cuanto a la gravedad en la mayoría de los entornos, lo que permitirá tener eficiencia logística para detectar los casos graves. No obstante, la utilización de la atención de salud y los umbrales para la hospitalización pueden variar según la ubicación geográfica y según cada hospital, lo que resulta en una variabilidad de la gravedad entre los casos de pacientes hospitalizados. Por consiguiente, la hospitalización de por sí no debe usarse como la definición de caso respecto de la enfermedad grave, dado que no es comparable en todos los entornos.

En el **Error! Reference source not found.** se presentan varias definiciones de enfermedad grave, incluidas las que se usan en los ensayos clínicos. Las definiciones usadas en los ensayos clínicos de fase III y el ensayo de tratamiento “*Solidarity*” dependen de variables que posiblemente solo estén disponibles en entornos hospitalarios avanzados, como el nivel de respiración asistida. En el caso de los países de ingresos bajos o medianos, recomendamos el uso de una de las dos definiciones más ampliamente aplicables para el cribado de casos.

1. Definición de la OMS de manejo de casos de la COVID-19 para la enfermedad grave o crítica:

Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min; dificultad respiratoria grave; o SpO₂ <90% en aire ambiente; o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), septicemia, choque septicémico o muerte (38). (La muerte no se incluye en las definiciones del manejo de casos, pero puede incluirse en la definición de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas.)

2. Definición de la OMS de casos de vigilancia respecto de las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG):

Persona hospitalizada con infección respiratoria aguda, antecedentes de fiebre o fiebre medida de ≥ 38 °C y tos con inicio en los últimos 10 días (39).

Las definiciones que se utilizarán dependerán del sitio del reclutamiento; la definición de manejo de casos no requiere el ingreso al hospital. Además, recomendamos que, independientemente de la definición de casos que se use, se recopilen todas las variables pertinentes respecto de ambas definiciones, como valores medidos, en lugar de recopilarlas en categorías, cuando sea posible (p. ej., porcentaje de saturación de oxígeno, respiraciones por minuto, en el momento del ingreso o del reclutamiento), para que puedan realizarse comparaciones *a posteriori* de las evaluaciones usando las mismas definiciones de gravedad.

3.3 COVID-19 sintomática

La infección por el SARS-CoV-2 sintomática, es decir, la COVID-19, es el desenlace principal de la mayoría de los ensayos clínicos de vacunas, que incluyen generalmente la enfermedad grave y no grave.

Muchas personas que tuvieron síntomas leves de la COVID-19 no se presentarán para recibir atención médica; captar todos esos casos para las evaluaciones de efectividad de las vacunas requeriría un seguimiento activo frecuente. Sin embargo, cierto porcentaje de personas sintomáticas se presentarán para recibir atención de salud; esto podría ocurrir en entornos ambulatorios u hospitalarios. En la mayoría de los lugares será más factible desde el punto de vista logístico centrar el reclutamiento en los casos que reciben atención médica. No obstante, dado que la decisión de buscar atención de salud así como la decisión de hacerle a alguien la prueba para la COVID-19 en un establecimiento de salud pueden verse afectadas por múltiples factores, incluido el estado de vacunación, puede introducirse un sesgo (véase la sección **Error! Reference source not found.**). Para reducir al mínimo este sesgo, sugerimos que los participantes tamizados reúnan un conjunto mínimo de criterios clínicos que indiquen la presencia de una infección aguda de las vías respiratorias. Sugerimos que los países de ingresos bajos o medianos elijan ya sea la definición de la OMS de caso de vigilancia (40) o la definición de caso de enfermedad tipo influenza (ETI) (39), especialmente si usan una plataforma de ETI preexistente.

Definición modificada de la OMS de caso de vigilancia:

Una persona que ha tenido los siguientes síntomas en los últimos 10 días:

- Aparición aguda de fiebre Y tos; O
- Aparición aguda de TRES O MÁS signos o síntomas de la lista siguiente: fiebre, tos, debilidad/fatiga generalizada, cefalea, mialgia, dolor de garganta, coriza, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado.

Definición de caso de ETI:

Una persona que presenta infección respiratoria aguda con fiebre medida de ≥ 38 °C y tos, con aparición en los últimos 10 días.

Como ocurre con la enfermedad grave, todas las variables para ambas definiciones deben recopilarse de modo que se pueda aplicar cualquiera de las definiciones de caso cuando se comparen las evaluaciones de la efectividad de las vacunas.

3.4 Infección y transmisión de la COVID-19

Algunas vacunas han demostrado que previenen enfermedades e infecciones (p. ej., el sarampión), mientras que otras previenen la enfermedad pero no la infección (p. ej., el tétanos). Una pregunta sobre si las vacunas previenen las infecciones por el virus causante de la COVID-19 es si disminuyen la infectividad en las personas que contraen la infección. La medida en que la vacuna puede reducir la infección y la infectividad determinará la medida en que las vacunas pueden contribuir a la inmunidad colectiva y, de ese modo, a reducir la transmisión, protegiendo hasta cierto punto contra la exposición al virus tanto a las personas vacunadas como a las no vacunadas. Asimismo, si las vacunas pueden reducir la infección, ello indicaría que puede ser importante desde el punto de vista de salud pública la vacunación infantil, dado que los niños no suelen presentar un cuadro grave, pero pueden facilitar la transmisión del virus.

A pesar de la importancia para la salud pública, la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la infección y la transmisión será más difícil que la evaluación de los desenlaces de la enfermedad. Las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la infección plantean un reto logístico, son costosas y probablemente requerirán pruebas activas a largo plazo de cohortes de personas vacunadas y no vacunadas, independientemente de los síntomas, para detectar el virus o anticuerpos a fin de determinar si ha habido exposición. Si bien esto puede hacerse como parte de un ensayo clínico de manera que no haya sesgo, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la infección en estudios observacionales pueden registrar los mismos sesgos que las evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de los desenlaces de la enfermedad (41). Por otro lado, el seguimiento de una cohorte de personas no vacunadas podría plantear con el tiempo cuestiones éticas, especialmente después de que haya mejorado el suministro de vacunas.

Dada la escasez de estudios formales, las indicaciones tempranas de los efectos en la transmisión se proporcionarán mediante la evaluación del cambio en las características epidemiológicas de la enfermedad en grupos de personas que no están vacunadas (en particular las que viven o trabajan muy cerca de las vacunadas). Podría observarse una reducción de la transmisión mediante introducciones progresivas de la vacuna que demuestren una reducción de la enfermedad tanto en las personas vacunadas como en las no vacunadas en las zonas vacunadas frente a las zonas no vacunadas. La evaluación de las tasas de infección en los hogares integrados por miembros de la familia vacunados y no vacunados puede ser un enfoque específico y eficiente para abordar la efectividad de las vacunas contra la transmisión. Hay un protocolo genérico y estandarizado de la OMS para estudios sobre la transmisión en el hogar, que puede adaptarse para estimar la efectividad de las vacunas contra la transmisión (42). Sin embargo, estos pueden ser difíciles de realizar, especialmente en vista de la transmisión comunitaria generalizada o la presencia de múltiples personas vacunadas por hogar (43).

A pesar de la necesidad de realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de la infección y la transmisión, es poco probable que estas sean factibles en muchos entornos, al menos a comienzos del despliegue de las vacunas cuando la cobertura vacunal probablemente sea baja en la población general. Por otro lado, debido a la necesidad de realizar un seguimiento activo y pruebas entre las cohortes o los hogares, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de la infección y la transmisión serán varias veces más costosas y complicadas desde el punto de vista logístico que las evaluaciones de la enfermedad. **Las evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de la infección y la transmisión revisten una importancia capital para la salud pública, pero sugerimos que éstas se realicen como estudios especiales específicos en un número limitado de lugares que tengan recursos e infraestructura suficientes para realizar estudios de este tipo.**

3.5 Desenlaces confirmados por laboratorio frente a desenlaces sindrómicos

En general, los desenlaces confirmados por laboratorio tienen ventajas considerables frente a los desenlaces sindrómicos para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19. Los desenlaces confirmados por laboratorio son mucho más específicos respecto de la COVID-19 que los desenlaces sindrómicos basados en los signos y síntomas clínicos. Incluso durante períodos de alta incidencia de COVID-19, otros agentes patógenos pueden causar síndromes similares por enfermedad respiratoria, incluidos otros coronavirus, virus gripales, virus sincitial respiratorio (VSR), virus de la parainfluenza y por causas bacterianas. Dado que los desenlaces sindrómicos serán menos específicos respecto de la COVID-19, las estimaciones de la efectividad de las vacunas basadas en los desenlaces sindrómicos siempre serán inferiores al compararlas con las que utilizan desenlaces confirmados por laboratorio. Además, dada la posibilidad de que las vacunas sean menos efectivas contra algunas variantes del SARS-CoV-2, los desenlaces confirmados por laboratorio (con caracterización genómica) pueden permitir calcular las estimaciones de la efectividad de las vacunas contra variantes específicas si el tamaño de la muestra es suficiente (véase la sección **Error! Reference source not found.** Además, todos los ensayos clínicos de fase III han empleado desenlaces confirmados por laboratorio; por consiguiente, si se están realizando evaluaciones de efectividad de las vacunas para comparar la eficacia observada en los ensayos clínicos con la efectividad real de las vacunas, será importante hacer esa comparación utilizando desenlaces confirmados por laboratorio. Por estas razones, **recomendamos el uso de desenlaces confirmados por laboratorio para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, idealmente mediante rRT-PCR.**

3.6 Duración de la protección

Una de las preguntas más importantes que se plantean acerca de las vacunas contra la COVID-19 es por cuánto tiempo prevendrán la enfermedad o la infección. Dado que los ensayos clínicos tal vez hagan seguimiento de los participantes solo por unos cuantos meses para determinar los desenlaces de la eficacia, evaluar la duración de la protección durante más tiempo de estas vacunas probablemente requerirá llevar a cabo evaluaciones de la efectividad de las vacunas después del otorgamiento de la licencia.

Los ensayos clínicos evaluarán el fallo vacunal primario, es decir, qué porcentaje de personas no están protegidas contra la enfermedad poco después de la vacunación. El fallo vacunal secundario de las vacunas puede considerarse como una disminución de la protección con el transcurso del tiempo (44). Respecto a algunas vacunas, la disminución puede ser detectada con estudios serológicos que indiquen la disminución de las concentraciones de anticuerpos protectores con el transcurso del tiempo. Estos estudios son más útiles desde un punto de vista de políticas, cuando se ha establecido una correlación con la protección; sin embargo, en este momento, no se conoce ninguna correlación con la protección frente a la COVID-19. Por otro lado, como ocurre con algunas otras vacunas (p. ej., las vacunas contra la hepatitis), cierto grado de protección podría deberse a la inmunidad celular, que podría variar según el tipo de vacuna y la dosis. Debe estudiarse más a fondo la función de los marcadores inmunológicos en la evaluación de la disminución de la protección otorgada por las vacunas contra la COVID-19.

Varios sesgos pueden afectar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas relativas a la duración de la protección, en particular la falsa disminución de la efectividad de las vacunas debido a tasas diferenciales de infección y a la disminución de las personas susceptibles entre las cohortes vacunadas y las no vacunadas (véase la sección **Error! Reference source not found.**). También puede haber sesgo en cuanto a la efectividad de las vacunas con el transcurso del tiempo si la búsqueda de atención de salud o las pruebas diagnósticas cambian con el transcurso del tiempo, o con la edad, y se relaciona con el estado de vacunación.

Hay varias maneras de tratar de distinguir entre la verdadera disminución de la efectividad de las vacunas y las estimaciones sesgadas de la disminución.

1. Determinar si hay aumentos del número absoluto o la tasa absoluta de los casos de infección ocurridos pese a la vacuna solo en las personas vacunadas en las que ha ido aumentando el tiempo transcurrido desde la vacunación respecto de un producto vacunal específico. Esto podría ser la señal inicial de que la protección está disminuyendo, aunque debe tenerse cuidado ya que el número de infecciones que ocurren pese a la vacuna también aumentaría al tiempo que aumenta la transmisión. Es útil recopilar información acerca de la gravedad de la enfermedad como indicador de si la vacuna modifica la gravedad de la enfermedad y, de ser así, si la gravedad de la enfermedad en los casos de infección pese a la vacuna aumenta en el transcurso del tiempo desde la vacunación. También es esencial recopilar información sobre las cepas en circulación, dado que podrían repercutir en la efectividad de las vacunas con el transcurso del tiempo y confundirían la tendencia de los casos de infección pese a la vacuna. Las investigaciones sobre los brotes que examinan la relación entre el tiempo transcurrido desde la vacunación entre los casos pueden facilitar este enfoque, como se ha hecho respecto de otras enfermedades prevenibles mediante vacunación (45).
2. En relación con el punto 1, seguir a una cohorte de solo personas vacunadas y comparar las tasas de enfermedad en estratos definidos según el tiempo transcurrido desde fecha de vacunación. Las tendencias temporales y geográficas de la incidencia de la enfermedad en la población general pueden confundir esto y deben controlarse en el análisis (45). Si hay personas con diferentes fechas de vacunación, todas durante un período de incidencia baja, esta comparación puede ser especialmente informativa, ya que hace que el sesgo por disminución de las personas susceptibles sea menos creíble (46).
3. Optimizar el diseño de estudio de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas usando definiciones estandarizadas de caso y una recopilación rigurosa de posibles factores de confusión, en particular el sesgo de realización de pruebas clínicas y comportamiento de búsqueda de atención de salud, a fin de permitir el ajuste en la fase analítica. Además, los datos sobre posibles indicadores de exposición o susceptibilidad altas deben recopilarse e incluirse en el análisis (47). Esto también aumentará la capacidad de combinar datos de diferentes estudios y realizar metaanálisis de la duración de la protección.
4. Los sesgos relativos a la disminución de la efectividad de las vacunas pueden afectar a diferentes grupos de control de distinta manera. Usar diferentes métodos, por ejemplo un diseño de prueba negativa (TND en su sigla en inglés) y un diseño de

- casos y controles en el que los controles suelen emparejarse por fecha de registro para permitir una mejor aproximación de la verdadera disminución (48).
5. Los grupos de personas vacunadas y no vacunadas pueden “anclarse” en el tiempo. Por ejemplo, emparejar a las personas vacunadas y no vacunadas según la edad y el tiempo de seguimiento desde la vacunación de la persona vacunada emparejada, y luego analizar la efectividad de las vacunas por estratos de tiempo de seguimiento. Sin embargo, el anclaje en el tiempo aún puede verse afectado hasta cierto punto por el sesgo por disminución de las personas susceptibles.
 6. Utilizar métodos analíticos estadísticos avanzados que puedan ajustar mejor las variables dependientes del tiempo que podrían confundir la estimación de la efectividad de las vacunas en el transcurso del tiempo (49–51).

4. Determinación de los antecedentes de vacunación contra la COVID-19

Como parte de una evaluación observacional de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, deben determinarse los antecedentes de vacunación contra la COVID-19 de cada persona. La meta última es determinar si la persona ha recibido una vacuna antes del inicio de la enfermedad, qué vacuna, cuántas dosis y cuándo se aplicó la vacuna. Esto significa que deben hacerse constar el estado de vacunación, el producto vacunal (para cada dosis) y la fecha de la vacunación mediante registro del número, el producto y las fechas de las vacunaciones. Determinar la fecha de la vacunación es importante para asegurarse de que las personas se cuentan como vacunadas solo *después* de haber recibido la vacuna (con un período mínimo a fin de dar tiempo a la vacuna para que inicie su efecto); diversos períodos después de la vacunación pueden considerarse en el análisis como períodos en los que se cuenta con protección inmunitaria.

Los antecedentes de vacunación pueden determinarse de varias maneras:

- Un enfoque consiste en basarse en los registros administrativos creados por los programas de vacunación, como las tarjetas de vacunación de los pacientes. Como parte del despliegue de las vacunas contra la COVID-19 se recomienda a los países emitir tarjetas de vacunación estandarizadas para todas las personas que se vacunan.
- Otro enfoque consiste en evaluar el estado de vacunación contra la COVID-19 mediante registros de vacunación ya sea electrónicos o en papel. Cuando se dispone de ellos, estos registros pueden facilitar enormemente la determinación del estado de vacunación de los participantes. Sin embargo, en algunos entornos quizá sea difícil emparejar un participante con un dato en el registro, y los errores de ingreso de datos pueden causar información incorrecta en los registros. El recibo de vacunas anotado en los registros tiene una especificidad alta, pero la sensibilidad varía según los controles de calidad establecidos.

Si una persona informa que no se ha vacunado, ese dato puede aceptarse como autnotificado, pero lo ideal es intentar realizar una búsqueda en los registros de vacunación para confirmar la ausencia de vacunación. Si no hay ninguna documentación

respecto de la vacunación aparte de la autnotificación de haber recibido la vacuna, puede realizarse un análisis secundario en el que se acepta el informe verbal de vacunación. Cabe señalar que es poco probable que las personas que autnotifican sus antecedentes de vacunación sepan qué producto vacunal recibieron, lo que dificulta el cálculo de la efectividad específica del producto o los productos vacunales en los países donde se utilizan múltiples productos vacunales.

Debido a las limitaciones del sesgo de recuerdo y la falta de información sobre el producto y de las fechas de vacunación, **recomendamos no utilizar la información autnotificada sobre la vacunación contra la COVID-19 como única fuente que indique que una persona está vacunada.**

Como mínimo, los programas de vacunación contra la COVID-19 deben contar con una manera sistemática de registrar los antecedentes de vacunación para que se pueda acceder a la información fácilmente (52). Si el registro relacionado con las vacunaciones contra la COVID-19 puede diseñarse teniendo en cuenta los estudios observacionales posteriores, la probabilidad de realizar esos estudios observacionales satisfactoriamente será mucho mayor.

Como mínimo, los siguientes datos deben obtenerse respecto de cada participante:

- ¿Se ha vacunado a la persona?
- ¿Cuántas dosis de la vacuna ha recibido la persona?
- ¿Se basa esto en el recuerdo del paciente/progenitor o en documentación (p. ej., tarjeta de vacunación, registro de inmunización, expedientes médicos)?
- ¿Cuál es la fecha de la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el nombre del producto utilizado en la primera dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es la fecha de la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el nombre del producto de la segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2?

Lo ideal es realizar estudios piloto de los métodos para recopilar los antecedentes de vacunación antes de empezar cualquier evaluación de la efectividad de las vacunas. Estos estudios piloto deberían evaluar la exactitud y la exhaustividad de cualquier método propuesto para determinar los antecedentes de vacunación, y los protocolos deben adaptarse en consecuencia. En algunos casos, incorporar múltiples enfoques para determinar el estado de vacunación podría ser la mejor forma de asegurar que la información sobre la vacunación es exhaustiva y exacta.

5. Medición de las covariables

Las covariables son variables que se recopilan como parte del proceso de reclutamiento en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas, que no forman parte de las que determinan la exposición (es decir, la vacunación) y el desenlace (es decir,

enfermedad/infección por la COVID-19). En el **Error! Reference source not found.** se proporciona una lista de las covariables importantes que debería considerarse recopilar. En el cuadro se presenta la diferencia entre las covariables que se consideran variables fundamentales, que deben recopilarse en todas las evaluaciones de la efectividad de las vacunas, y las que se consideran opcionales; algunas covariables son fundamentales para algunos diseños de estudio solamente. La OMS propone variables estandarizadas y cuestionarios conexos para algunas de esas covariables como parte de la iniciativa de estandarización de los estudios “*Unity studies*” (53).

Hay varias razones para recopilar información sobre las covariables. Primero, estas facilitan la descripción de la población estudiada y permiten evaluar las semejanzas entre las características de los grupos que se comparan (es decir, las personas vacunadas frente a las no vacunadas, las que tienen COVID-19 y las que no la tienen). Una razón importante para realizar un análisis descriptivo es caracterizar el riesgo que tiene la población del estudio de padecer COVID-19. Segundo, algunas covariables serán factores de confusión o modificadores del efecto de las estimaciones de la efectividad de las vacunas. Los factores de confusión son las variables que se relacionan tanto con la COVID-19 como con el estado de vacunación, pero no en la relación causal entre la vacunación y la prevención de la enfermedad, que puede distorsionar la estimación de la efectividad de las vacunas. Los posibles factores de confusión de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 incluyen la infección previa por el SARS-CoV-2, el acceso a la atención de salud, la situación socioeconómica y los comportamientos de reducción del riesgo como el uso de mascarillas y el distanciamiento social. Los modificadores del efecto son variables que definen grupos en los que la efectividad de las vacunas podría ser verdaderamente diferente. Los modificadores del efecto podrían ser la edad, trastornos médicos crónicos o ciertos medicamentos. En esta etapa inicial de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas no está claro si algunas covariables serán posibles factores de confusión, modificadores del efecto, o ambos.

Cuadro 1. Covariables importantes que debería considerarse recopilar

Población/ entorno de evaluación	Categoría de la variable	Variable	Fundamental/ opcional	Observaciones
Todos	Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> Fecha del inicio de la enfermedad, fecha de la toma de la muestra^a 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> La cobertura vacunal y la incidencia cambian con el tiempo. Permite el análisis emparejado con el tiempo o el ajuste en función del tiempo. Puede ser esencial realizar comparaciones estratificadas por fecha de inicio si tanto la cobertura de vacunación como la incidencia presentan tendencias temporales en el período del estudio, para evitar confusión.
		<ul style="list-style-type: none"> Fecha de vacunación 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> Para determinar si la efectividad de las vacunas puede variar con el tiempo desde la vacunación (disminución, deriva antigénica de variantes circulantes). Para determinar si en una persona ha transcurrido suficiente tiempo desde la vacunación para desarrollar una respuesta inmunitaria.
	Sensibilidad a la infección	<ul style="list-style-type: none"> Infección previa por el SARS-CoV-2^a 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> El efecto de la vacuna podría ser diferente en las personas infectadas anteriormente. La infección previa puede ser conocida o desconocida; en algunos entornos tal vez se disponga de pruebas de anticuerpos para los participantes. Las personas infectadas anteriormente pueden tener más/menos probabilidades de vacunarse, más/menos probabilidades de estar expuestas al virus y menos probabilidades de contraer la infección nuevamente porque han adquirido inmunidad. Documentar la fecha del diagnóstico de la infección previa de la persona y método de diagnóstico (p. ej., confirmado por laboratorio mediante rRT-PCR o prueba rápida, vinculado epidemiológicamente o clínico).
	Variables que definen a los grupos prioritarios para vacunación	<ul style="list-style-type: none"> Trabajador de salud Persona mayor 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> Grupos prioritarios de vacunación asociados con vacunación y con riesgo de desenlace, especialmente desenlaces graves. La efectividad de las vacunas puede variar según el grupo prioritario para la vacunación.
	Sociodemográfica	<ul style="list-style-type: none"> Edad^a 	Fundamental	
		<ul style="list-style-type: none"> Sexo^a 	Fundamental	
		<ul style="list-style-type: none"> Grupo sociodemográfico (p. ej., raza^a, etnicidad, religión) 	Opcional (pero recomendada)	<ul style="list-style-type: none"> El grupo sociodemográfico, como la raza, puede ser un factor predictivo sólido del acceso a la vacunación o su aceptación, así como de la incidencia, por lo tanto, son factores de confusión importantes.
		<ul style="list-style-type: none"> Indicador indirecto de la situación socioeconómica 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> Importante en entornos en que el riesgo de infección y la probabilidad de recibir la vacuna varían según la situación socioeconómica.
	<ul style="list-style-type: none"> Ocupación^a 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Puede predecir tanto el grupo prioritario para la vacunación como el riesgo de infección/exposición y, por lo tanto, ser un factor de confusión. 	

Trastornos médicos crónicos	<ul style="list-style-type: none"> Trastornos médicos preexistentes^a 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> Algunos trastornos crónicos definen los grupos prioritarios para la vacunación dado el riesgo de enfermedad grave (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], cardiopatías, nefropatías crónicas, diabetes) y quizá también sean predictivos de desenlaces (mediante mayores precauciones de las personas con comorbilidades, o mediante un mayor riesgo de desenlaces graves si se exponen) (54). Puede ser importante documentar otros trastornos debido a la posible efectividad inferior de las vacunas (p. ej., la infección por el VIH y otros trastornos inmunodepresores).
Trastornos médicos crónicos y medicamentos antes de la vacunación o enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalizaciones por trastornos crónicos en meses anteriores 	Fundamental para el TND	<ul style="list-style-type: none"> Respecto del TND solamente: los controles con resultado negativo en la prueba podrían haber sido hospitalizados por exacerbación no infecciosa de su trastorno crónico y, por consiguiente, tienen más probabilidades de estar vacunados (55).
	<ul style="list-style-type: none"> Deficiencia funcional/fragilidad 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Pueden utilizarse las preguntas de algún índice de fragilidad existente (p. ej., el índice Barthel). La fragilidad es una indicación para la vacunación temprana y es un factor de riesgo de enfermedad grave, aunque algunas personas (p. ej., quienes se encuentran al final de la vida) quizá tengan menos probabilidades de vacunarse.
	<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos antes de la vacunación o enfermedad 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Es importante recopilarla en las primeras evaluaciones para conocer el efecto en la efectividad de las vacunas. Es importante para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas en cuanto al desenlace de enfermedad grave.
Acceso a la atención de salud	<ul style="list-style-type: none"> Número de consultas de atención primaria anteriores (u otras variables sustitutivas)^a 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Utilización de servicios de atención de salud asociada con la probabilidad de estar infectado y estar vacunado. El TND reduce al mínimo este sesgo de selección. Para reducir al mínimo el sesgo de recuerdo, indagar acerca de los tres meses anteriores.
Otras vacunaciones	<ul style="list-style-type: none"> Influenza, neumococo (56) 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Es importante recopilarla en las primeras evaluaciones; pocos datos sobre la covacunación procedentes de ensayos clínicos disponibles; los antecedentes de otras vacunas pueden ser indicadores del acceso a la atención de salud.
Consumo de tabaco^a		Opcional	<ul style="list-style-type: none"> Recopilarla en las primeras evaluaciones para saber cómo el consumo de tabaco afecta a la efectividad de las vacunas. Considerar la posibilidad de preguntar si nunca fumó, si fumó anteriormente o si fuma en la actualidad.
Otros virus respiratorios en el momento de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> Influenza, infección por el VSR o el adenovirus 	Fundamental para el TND	<ul style="list-style-type: none"> Respecto de las evaluaciones con TDN en particular, si la vacuna contra la COVID-19 tiene un efecto en otros virus respiratorios, se puede crear sesgo. Potencial para uso como indicador de sesgo/desenlace de control negativo (véase la sección Error! Reference source not found.”).

	Exposición al SARS-CoV-2 en la comunidad^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contacto con casos confirmados o presuntos en los últimos 14 días ▪ Número de integrantes del hogar ▪ Uso de transporte público ▪ Asistencia reciente a eventos/ reuniones sociales ▪ Viaje reciente 	Opcional	<ul style="list-style-type: none"> ● Para caracterizar el riesgo de exposición viral de los participantes. ● Para ajustar la diferencia de la exposición al virus entre las personas vacunadas y no vacunadas. ● Las variables recopiladas dependerán del entorno. ● Adaptar las preguntas al contexto local, por ejemplo, el número de veces que se asistió a reuniones sociales de > 10 personas.
Específica del entorno	Cumplimiento de las intervenciones no farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de mascarilla, cumplimiento del distanciamiento social, etc. 	Fundamental	<ul style="list-style-type: none"> ● Para ajustar la diferencia del comportamiento de riesgo entre las personas que deciden vacunarse y las que no lo hacen. ● Las personas que están cumpliendo las intervenciones no farmacológicas posiblemente tengan más probabilidades de estar vacunadas. ● Adaptar las preguntas al contexto local, por ejemplo, la determinación del número o el tipo de mascarillas usadas en lugares cerrados fuera del hogar en las últimas dos semanas (p. ej., siempre, la mayoría de las veces, a veces, rara vez, nunca).
	Exposición en el establecimiento de salud o en centros de larga estancia^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Categoría de trabajador de salud ▪ ¿Se realizan intervenciones que generan aerosoles? ▪ Número de pacientes con COVID-19 contactados y promedio del tiempo por paciente ▪ Uso de equipo de protección personal 	Fundamental para la evaluación de los trabajadores de salud	<ul style="list-style-type: none"> ● Para ajustar la diferencia de la exposición al virus entre las personas vacunadas y las no vacunadas.

Nota: ^a En los protocolos genéricos de los estudios “Unity studies” de la OMS se presentan las maneras estandarizadas para nombrar estas covariables en cuestionarios sobre el terreno y formular preguntas sobre ellas (53).

6. Diseños del estudio

Los estudios observacionales de la efectividad de las vacunas tienen como objetivo emular un ensayo aleatorizado, en el que las personas vacunadas y las no vacunadas sean comparables en cuanto a sus probabilidades de estar expuestas al virus y de tener el desenlace, aparte de la diferencia clave de si han recibido la vacuna. Estos estudios no pueden garantizar esta comparabilidad porque la vacunación no se asigna aleatoriamente, pero pueden intentar aproximarla usando una variedad de diseños (57). El punto débil que tienen en común todas las evaluaciones observacionales es que los grupos vacunados y los no vacunados posiblemente difieran en cuanto a algunas características clave, como el riesgo de infección y el acceso a pruebas, y por lo tanto se deben adoptar medidas para reducir al mínimo esta diferencia en todos los diseños. Cada diseño tiene puntos fuertes y puntos débiles, y algunos son más adecuados para en ciertas poblaciones y en entornos particulares. Algunos diseños de estudio son menos propicios para la mayoría de los entornos de los países de ingresos bajos o medianos debido a limitaciones existentes en cuanto a la infraestructura y los recursos necesarios. Lo ideal es que la planificación de la evaluación empiece antes de la ejecución de un programa de vacunación, ya que realizar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas poco después del despliegue de las vacunas suele producir la estimación menos sesgada de la efectividad de las vacunas. En muchos grupos etarios destinatarios, la cobertura de vacunación puede llegar a ser muy alta rápidamente, lo que dificulta la mayoría de los diseños relativos a la efectividad de las vacunas. Además, consultar con investigadores que tienen experiencia previa sobre el terreno en materia de diseño y ejecución de estas evaluaciones facilitará enormemente dicha ejecución. En el **Error! Reference source not found.** se resumen los principales diseños del estudio para evaluar la efectividad de las vacunas frente a los desenlaces de la COVID-19.

Cuadro 2. Tipos de estudios observacionales para medir la efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Tipo de estudio observacional	Puntos fuertes	Puntos débiles	Necesidad de recursos	Observación
Estudios de cohortes (prospectivos o retrospectivos)	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados se comunican fácilmente a los encargados de formular políticas y a los interesados directos. • Pueden estimar la carga de la COVID-19 en una población y, posiblemente, medir el impacto de la vacunación. • Más fáciles de interpretar cuando se realizan temprano, cuando el suministro de las vacunas es limitado. • Pueden usarse para estudiar infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • El estado de vacunación es difícil de determinar en cohortes retrospectivas que carecen de buenos registros de vacunación. • Requieren un tamaño grande de la muestra, especialmente si el desenlace de interés es poco común, como la COVID-19 grave. • Pueden ser costosos, especialmente si son prospectivos. • Si son prospectivos, puede presentarse un dilema en el seguimiento de las personas no vacunadas que se recomiendan para la vacunación. 	Alta	Podrían realizarse en ciertas situaciones, como con trabajadores de salud o en entornos de institucionalización, OMAS u hospitales centinela con expedientes médicos electrónicos, o en brotes bien circunscritos.
Estudios de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Eficientes porque requieren un tamaño más pequeño de la muestra, ya que se centran en detectar casos y no en hacer seguimiento de una población grande con pocos casos. • Menos costosos que los estudios de cohortes. • La mayoría de las personas están familiarizadas con el diseño de casos y controles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Es necesario elegir controles que reflejen la población de la que proceden los casos, en lo relativo a la exposición al virus y la cobertura de vacunación. • Las personas vacunadas pueden tener más probabilidades de buscar atención de salud o tener acceso a ella y convertirse en casos, lo que produce un sesgo hacia una efectividad reducida de las vacunas. • La clasificación errónea del estado de vacunación es mayor frente a los estudios de cohortes, especialmente los estudios prospectivos de cohortes. 	Moderada	Los controles deben reclutarse al mismo tiempo que se recluten los casos en entornos en los que cambia la incidencia.
Estudios de casos y controles con diseño de prueba negativa (TND)	<ul style="list-style-type: none"> • Reducen el sesgo de diferencias del comportamiento de búsqueda de atención de salud y el acceso a ésta por estado de vacunación. • Todos los casos y controles buscan atención de salud en los mismos establecimientos, lo que puede reducir las diferencias del acceso a las vacunas y los factores de confusión a nivel comunitario. • El estado de vacunación suele determinarse antes de que los resultados de las pruebas de laboratorio estén disponibles, lo que reduce al mínimo el sesgo de diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> • La clasificación errónea de falsos negativos es más probable que en los estudios de casos y controles, pues tanto los casos como los controles tienen enfermedad similar a la COVID-19. • Los controles con resultado negativo tienen más probabilidades de ser objeto de pruebas de detección debido a una exacerbación de una enfermedad subyacente (p. ej., EPOC) que es una indicación para la vacunación contra la COVID-19, provocando una efectividad de la vacuna mayor. • Los casos y los controles deben emparejarse o el análisis debe ajustarse en función del tiempo. 	Moderada	Probablemente son el diseño de estudio más eficiente y menos sesgado para los estudios de la EV respecto de la COVID-19 en la mayoría de los entornos.

	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden utilizar plataformas de vigilancia existentes, como las de la influenza. • La logística se simplifica, requieren menos recursos. 	<ul style="list-style-type: none"> • No eliminan los factores de confusión de los factores predictivos comunes de vacunación y exposición a la infección, como formar parte de un grupo prioritario por edad u ocupación. 		
Método de cribado (screening method)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce considerablemente los gastos porque se basa en los datos de cobertura disponibles y aprovecha la vigilancia de la enfermedad en curso. • No tiene que recopilar datos entre los no casos porque utiliza las encuestas de cobertura vacunal. • Estimación del número previsto de casos que se vacunan (es decir, casos de infección que ocurren pese a la vacuna). 	<ul style="list-style-type: none"> • Los datos de las encuestas de cobertura quizá no sean representativos de la población de la que proceden los casos que se recopilan (p. ej., diferencias del acceso a la atención de salud y del comportamiento de búsqueda de atención de salud). • El estado de vacunación puede provenir de datos administrativos y no de encuestas, lo que suscita inquietudes respecto de la validez de la estimación de la cobertura. • Se debe conocer el estado de vacunación de todos los casos notificados. • No se pueden ajustar las covariables a nivel individual. 	Mínima	El despliegue rápido hace que la estimación de la cobertura sea blanco móvil; el desglose de los datos de cobertura por población destinataria es difícil. Podría usarse para determinar el número previsto de casos entre las personas vacunadas.
Diseño de regresión discontinua	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce al mínimo el sesgo de selección dado que la asignación de las vacunas se basa en un criterio programático. • Reduce al mínimo las tendencias temporales y geográficas entre los grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> • La definición de “proximidad” alrededor del valor límite respecto de la vacunación puede ser difícil. • El tamaño de la muestra puede ser pequeño. • Vacunación indirecta entre las personas que se encuentran fuera del valor límite. • Protección colectiva en las personas no vacunadas. • Los grupos de edad para la vacunación pueden cambiar rápidamente según la disponibilidad de las vacunas. 	Moderada	

6.1 Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes siguen a una población, con un estado de vacunación conocido (aunque posiblemente cambie en el transcurso del tiempo), cada día durante cierto período. La incidencia de la enfermedad se calcula en las personas vacunadas y las no vacunadas. El método de cohortes puede usarse ya sea prospectivamente, antes de que la enfermedad haya ocurrido, o retrospectivamente, utilizando datos históricos de la enfermedad que ya ha ocurrido. Tanto en las cohortes prospectivas como en las retrospectivas, se determina el estado de vacunación en el momento del inicio de la enfermedad. El diseño de cohortes permite la estimación directa de la tasa de la enfermedad en las personas vacunadas frente a las no vacunadas, que lleva a la estimación de la reducción del riesgo de que las personas vacunadas contraigan la enfermedad. Una persona puede contribuir a persona-tiempo en personas vacunadas y las no vacunadas, si se vacuna durante el seguimiento. A pesar de estas ventajas, los diseños de cohortes requieren un tamaño grande de la muestra y exigen muchos recursos, ya que el seguimiento debe realizarse de manera seriada durante un tiempo. Además, las personas vacunadas suelen ser diferentes de las personas sin vacunar respecto de algunas características clave, lo que causa sesgos, y estos patrones pueden cambiar con el tiempo durante el despliegue mediante priorización de una vacuna; sin embargo, este sesgo puede resolverse, al menos en parte, mediante el emparejamiento y evaluarse mediante el cálculo de la efectividad de las vacunas en cuanto a desenlaces de controles negativos (p, ej., período o respecto de una enfermedad cuando no se prevé ninguna eficacia) (56).

Debido a estas limitaciones, los estudios de cohortes solo deben realizarse en un número limitado de entornos con capacidad de seguimiento riguroso para determinar el estado de vacunación y de enfermedad, y deben ajustar adecuadamente los factores de confusión (p. ej., con las covariables exactas y completas). Las cohortes pueden basarse en estudios poblacionales existentes, como sitios de vigilancia demográfica, o centrarse en poblaciones específicas destinatarias de vacunación en las que el seguimiento puede ser más eficiente y exhaustivo (p. ej., los trabajadores de salud). Por último, si ya se recomienda la vacuna para un determinado grupo, podría ser poco ético observar a lo largo del tiempo a las personas no vacunadas de ese grupo sin facilitar activamente su vacunación. Sin embargo, en la práctica, algunas personas quizá decidan no vacunarse o quizá haya un despliegue programático gradual de las vacunas y este grupo pueda incluirse de manera ética como no vacunado.

6.2 Estudios de casos y controles

En el diseño de casos y controles, los investigadores determinan las personas a quienes se les ha diagnosticado la COVID-19 (es decir, los casos) y un grupo de comparación de personas a quienes no se les ha diagnosticado la COVID-19 (es decir, los controles). Se han propuesto diversos métodos para seleccionar los controles a partir de la población subyacente; se recomienda el reclutamiento simultáneo de casos y controles a fin de reducir al mínimo las diferencias de exposición que varían en función del tiempo (58). Luego se determinan los antecedentes de vacunación contra la COVID-19 para todos los casos y controles, y se calculan las probabilidades de vacunación en cada grupo. El reclutamiento de los controles debe ser

simultáneo al de los casos (p. ej., en el inicio de los síntomas o en el momento de la prueba) en un entorno de incidencia alta, como ocurre actualmente con la COVID-19 en la mayoría de los entornos.

Las ventajas del diseño de casos y controles incluyen la eficiencia respecto del costo y el tiempo requeridos para realizar la evaluación y la oportunidad de abordar otros parámetros de interés (p. ej., efectividad de las vacunas de series de dosis incompletas, duración de la protección). Los estudios de casos y controles de la efectividad de las vacunas son por naturaleza problemáticos cuando se trata de encontrar un grupo de control libre de sesgo que sea comparable a los casos en relación a la mayoría de las características, aparte del estado de enfermedad, y que no se vea afectado de alguna manera por la vacunación. En concreto, se deben elegir los controles que tengan un riesgo de exposición al virus y una cobertura de vacunación similares a los de la población de la que provienen los casos. Tanto los controles hospitalarios como los controles de la comunidad tienen sesgos y plantean retos singulares al reclutarse un grupo de comparación libre de sesgo (59, 60). Por último, la COVID-19 no debe figurar en la ruta causal del motivo de la hospitalización cuando se usan controles hospitalizados (p. ej., exacerbación de la EPOC causada por la COVID-19).

6.3 Diseño de casos y controles de prueba negativa (TND)

Este es un método de uso generalizado para estimar la efectividad de las vacunas contra la influenza y la infección por el rotavirus, debido a su facilidad logística y la reducción al mínimo de algunos sesgos (6, 7). Con mucha frecuencia se considera una variante del diseño de casos y controles, pero también puede considerarse un diseño de cohortes en el que todas las personas que no cumplen la definición de caso que motiva realizar una prueba (generalmente la gran mayoría) se pierden para el seguimiento. En un establecimiento de salud (hospitalario o ambulatorio), los pacientes que buscan atención para un conjunto definido de signos o síntomas se reclutan en la evaluación y se les hace la prueba diagnóstica para SARS-CoV-2. Los casos son los que tienen un resultado positivo; los controles son los que tienen un resultado negativo. Es posible que una plataforma existente de vigilancia, como la vigilancia de la IRAG o de la ETI, pueda aprovecharse para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 (véase la sección **Error! Reference source not found.**). El TND tiene varias ventajas. Primero, todos los casos y controles han buscado atención de salud en los mismos establecimientos. Por consiguiente, en general los casos y los controles habrán venido de las mismas comunidades, lo que reduce el sesgo producido por variaciones a nivel de la comunidad en cuando al acceso a las vacunas y el riesgo de enfermedad. Segundo, todos los casos y los controles han buscado atención de salud y han sido objeto de pruebas respecto de un conjunto similar de síntomas. Esto reduce la confusión producida por las diferencias de comportamiento de búsqueda de atención de salud o de acceso entre los casos y los controles, que suele ser fuente de sesgo en los estudios de casos y controles tradicionales, en particular en los entornos ambulatorios donde la búsqueda de atención de salud puede ser más variable. Tercero, el estado de vacunación normalmente se recopila y se registra en el momento de la toma de muestras, antes de conocer el resultado de la prueba, reduciendo así la probabilidad de la clasificación errónea de las diferencias de la exposición.

Dada la carga actual de la COVID-19 y los niveles bajos de otros virus circulantes, podría ser difícil reclutar un número suficiente de controles con resultado negativo en la prueba (61, 62). Por lo tanto, en las investigaciones se debe considerar la posibilidad de tener un segundo conjunto de controles (personas ingresadas por enfermedad que no sea similar a la COVID-19 que también hayan tenido un resultado negativo) a fin de asegurar el reclutamiento de suficientes controles.

Un motivo de especial preocupación respecto al TND es que los casos y los controles puedan clasificarse erróneamente debido a la falta de un desempeño perfecto de la prueba diagnóstica. Esto es particularmente pertinente en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas respecto de la COVID-19 grave, dado que estos pacientes tienden a enfermarse gravemente después de la primera semana de la enfermedad, cuando el ARN viral tal vez ya no sea detectable en las vías respiratorias superiores. Sin embargo, incluso con una sensibilidad mediocre, en el contexto de una especificidad casi perfecta como la que proporciona la prueba de la PCR, los falsos negativos tendrán un efecto desdeñable en las estimaciones de la efectividad de las vacunas obtenidas mediante el TND (63). Además, si hay preocupación por que las personas se presenten de forma tardía en el curso de su enfermedad, se podría considerar la posibilidad de agregar criterios excluyentes para las personas cuyo resultado es negativo, pero que se tiene alta sospecha de tener la COVID-19 (40). Por ejemplo, si una persona tiene un resultado negativo, pero se determina que ha padecido anosmia o ageusia de inicio reciente, o la imagen torácica presenta resultados que evocan la COVID-19, esta persona podría excluirse del reclutamiento retrospectivamente (o excluirse en un análisis de sensibilidad). El TND también puede estar sujeto a los mismos sesgos que otros diseños de estudio e introduce algunos sesgos nuevos, como el sesgo del colisionador (64). En la sección relativa al sesgo (véase la sección **Error! Reference source not found.**) se describen varias maneras de mitigar los sesgos de ese tipo de diseño. **Si bien no está libre de sesgos, recomendamos llevar a cabo el TND como método eficiente y exacto en los países de ingresos bajos o medianos para evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 grave y sintomática.**

6.4 Método de cribado (método de casos basado en la población)

El método de cribado (*screening method*) es un diseño pseudoecológico, que utiliza datos a nivel individual sobre los antecedentes de vacunación de los casos y la cobertura de vacunación en la población de origen de la que provienen los casos. Es un método apropiado en entornos donde se dispone de datos de vigilancia de la enfermedad, pero donde hay pocos recursos de otro tipo, ya que no requiere verificar el estado de vacunación de las personas que no son casos. Solo se necesitan dos datos para calcular la efectividad de las vacunas: la proporción de casos notificados ocurridos en las personas vacunadas, que se puede calcular a partir de los datos de vigilancia; y la cobertura de vacunación en la población, que se puede estimar a partir de encuestas de cobertura de vacunación o mediante los registros nacionales o bases de datos administrativos. Como tal, es relativamente fácil de realizar y de bajo costo (65).

El método de cribado requiere estimaciones de la cobertura válidas que correspondan precisamente a la población de la que provienen los casos. Respecto de las vacunas contra la COVID-19 es poco probable que se disponga de ellas en el primer año, ya que los denominadores relativos a muchos de los grupos poblacionales destinatarios son poco claros y tendría que disponerse de la cobertura para cada grupo. Por otro lado, es probable que la cobertura cambie rápidamente en la fase de despliegue acelerado de las vacunas. Puede ser difícil ajustar algunos posibles factores de confusión al utilizar este diseño, dada la falta de datos a nivel individual en la población. Los estudios que utilizan el método de cribado solo deben realizarse en entornos en los que la cobertura de vacunación es estable y puede medirse con gran exactitud. **Por consiguiente, recomendamos no usar diseños con el método de cribado para calcular la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en las primeras etapas de despliegue de las vacunas, cuando la cobertura de vacunación está cambiando rápidamente; podría usarse en entornos definidos en los que la cobertura sea más estable.**

Cabe señalar que el método de cribado se elaboró originalmente como instrumento de “cribado” para saber si la proporción de casos que han recibido vacuna está dentro del rango previsto, o si es necesario llevar a cabo una investigación más rigurosa. Por ejemplo, si una vacuna tiene una efectividad verdadera del 70%, en una cobertura del 75% en la población, se supondría entonces que cerca de la mitad de los casos de COVID-19 estarían vacunados; en una efectividad del 90% y una cobertura del 90%, también se esperaría que cerca de la mitad de los que casos estarían vacunados (65). Por consiguiente, el método de cribado constituye un instrumento útil para determinar si el número de casos ocurridos pese a la vacuna se encuentra en el rango previsto.

6.5 Diseño de regresión discontinua

El diseño de regresión discontinua es un diseño semiexperimental que no aleatoriza a las personas o las unidades, pero que aprovecha la asignación programática de la distribución de las vacunas basándose en un valor límite claro (66). En el caso de las vacunas contra la COVID-19, esto probablemente sería un límite de edad respecto de las personas de mayor edad o los adolescentes para quienes no se autoriza la vacuna, frente a las personas algo mayores para quienes sí se autoriza. El diseño de regresión discontinua supone que hay un riesgo similar de enfermedad y distribución de los factores de confusión en “una pequeña proximidad” alrededor del valor límite (p. ej., cinco años por encima y por debajo del valor límite de edad) (67). Las tasas de COVID-19 se compararían entre las personas que reúnen los requisitos para recibir la vacunación por encima del valor límite de edad y las que no por debajo del valor límite de edad, lo que permitiría calcular una razón de tasas y estimar la efectividad de las vacunas. Las ventajas de este diseño consisten en que reduce al mínimo el sesgo de selección en la distribución autodeterminada de las vacunas y reduce al mínimo las tendencias temporales y geográficas entre los grupos de comparación. Sin embargo, tiene varias desventajas que incluyen la manera de definir el número de años alrededor del valor límite antes de que los grupos empiecen a diferir, el tamaño pequeño de la muestra en la “proximidad” alrededor del valor límite, la vacunación excedente si el valor límite de la vacunación no se acata, la protección colectiva en las personas no vacunadas (p. ej., los cónyuges de diferentes edades) y

la rápida disminución respecto de la edad en el despliegue de las vacunas. Además, en muchos países de ingresos bajos o medianos, las personas mayores tal vez no sepan la edad que tienen exactamente, por lo que será difícil aplicar límites de edad estrictos para la vacunación. Si bien el diseño de regresión discontinua es un diseño potente, es probable que sea apropiado solo en pocos entornos en los que puedan subsanarse sus limitaciones.

7. Sesgos en los estudios de efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Dada la falta de aleatorización de las personas para la vacunación en entornos reales, los estudios observacionales son propensos a tener sesgos, lo que resulta en una desviación sistemática de la efectividad de las vacunas observada en los estudios respecto de la efectividad verdadera. Los sesgos pueden causar desviaciones en cualquier dirección, lo que hace que la vacuna parezca que ofrece más o menos protección de lo que realmente ofrece, y la magnitud de ciertos sesgos puede cambiar durante el curso de un estudio. El sesgo de confusión es un tipo de sesgo en el que una tercera variable está asociada con la vacunación y con la enfermedad, pero no se encuentra en la relación causal entre la vacuna y la prevención de la enfermedad. Algunos factores de confusión posibles son conocidos y pueden medirse y posiblemente controlarse en el análisis, mientras que otros se desconocen o no son cuantificables. El sesgo de selección puede ocurrir cuando los criterios de inclusión en el análisis (p. ej., no haber tenido COVID-19 previa documentada) imposibilitan comparar a las personas que se han vacunado con las que no se han vacunado (68, 69). El sesgo de selección es más difícil de resolver en el análisis y se resuelve mejor en el diseño y la ejecución del estudio. Todos los estudios observacionales –y, de hecho, muchos estudios aleatorizados– son susceptibles de sesgo. Es importante reconocer que, si bien algunos diseños y métodos analíticos pueden reducir al mínimo los sesgos, ninguno puede eliminarlos totalmente en los estudios observacionales. No obstante, esto no significa que tales estudios no deban realizarse; más bien, debe procurarse reducir al mínimo los sesgos, y los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta el potencial de sesgos residuales.

Respecto de la mayoría de los sesgos, se recomienda efectuar los estudios cuando la cobertura de vacunación en el grupo destinatario de la vacuna no es ni demasiado baja (< 10%) ni demasiado alta (> 90%), porque las personas que se vacunan primero, o no se vacunan cuando la cobertura es alta, tienden a tener diferentes niveles de riesgo de exposición o enfermedad, lo que resulta en una probabilidad mayor de sesgos. En las zonas donde la aceptación de las vacunas es rápida en los grupos poblacionales destinatarios, para evitar quedar con un grupo de comparación sesgado, es probable que la evaluación deba realizarse durante un período de varios meses. Cabe señalar que las vacunas altamente efectivas tal vez hagan que las repercusiones del sesgo sean menos significativas, ya que es probable que las estimaciones de la efectividad de las vacunas realizadas después de la introducción sigan siendo lo suficientemente altas como para no resultar en cambios en la política vacunal vigente.

En el **Error! Reference source not found.** se describen los posibles sesgos de los estudios de efectividad de las vacunas contra la COVID-19, su magnitud y su dirección, así como las maneras de reducirlos al mínimo.

Cuadro 3. Posibles sesgos de los estudios de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Sesgo	Descripción	Diseños afectados ^a	Magnitud típica	Dirección de la estimación de la EV	Desenlaces/subgrupos en los que la EV se ve afectada	Métodos para reducir el sesgo a un mínimo	Observaciones
Comportamiento de búsqueda de atención de salud/acceso a la atención de salud	Las personas que tienen más probabilidades de vacunarse buscan más atención de salud, por lo que tienen más probabilidades de ser casos.	Casos y controles, cohortes	Grande	Disminución	Enfermedad no grave más que enfermedad grave	Uso de TND; reclutar solo a pacientes graves	El TND resuelve parcialmente el sesgo, pero puede crear sesgo del colisionador (64).
Búsqueda de atención de salud basada en el estado de vacunación	Las personas vacunadas tienen menos probabilidades de buscar atención de salud/pruebas debido a enfermedad similar a la COVID-19 por la percepción de protección.	Todos	Pequeña o moderada	Aumento en casos y controles, y cohortes. Disminución en el TND, si la vacuna confiere alguna protección.	Enfermedad no grave más que enfermedad grave	Menor magnitud en el TND	Podría contrarrestar parcialmente el sesgo de comportamiento de búsqueda de atención de salud/mejor acceso.
Sesgo del colisionador (64)	La búsqueda de atención de salud y la infección por el SARS-CoV-2 ambas llevan a la realización de pruebas.	TND	Desconocida	Desconocida, depende de la manera en que la búsqueda de atención de salud y la infección	Enfermedad no grave más que enfermedad grave	Limitarse a los pacientes graves; limitarse a las personas mayores	

				afectan a las pruebas.			
Factores de confusión diferentes de los factores mencionados	Ocurre cuando hay causas comunes para recibir (o no recibir) la vacuna y riesgo de exposición al SARS-CoV-2.	Todos	Desconocida	Desconocida (depende de la dirección en que el riesgo de vacunación y la exposición se ven afectados)	Todos	Estratificación, ajuste de regresión o emparejamiento para posibles factores de confusión (p. ej., ocupación de los trabajadores de salud)	Es importante recopilar datos de alta calidad sobre posibles factores de confusión, en particular el cumplimiento de intervenciones no farmacológicas. Ejemplo de efecto del vacunado saludable
Sesgo de diagnóstico	Los trabajadores de salud tienen más probabilidades de realizar pruebas para la COVID-19 a las personas no vacunadas.	Todos	Varía según el entorno	Aumenta	Enfermedad no grave más que enfermedad grave	Realizar pruebas en todas las personas o en una muestra aleatoria sistemática que satisfagan las definiciones de caso especificadas en un protocolo.	
Clasificación errónea del desenlace	Falsos negativos (personas con COVID-19 que tienen resultado negativo en la prueba)	TND > casos y controles, cohortes (63)	Pequeña	Disminuye	Enfermedad grave más afectada porque se ha acudido más tarde para la prueba	Usar una prueba con alta sensibilidad; limitar el inicio de la enfermedad a ≤ 10 días; excluir los controles de TND con síntomas específicos de la COVID-19 (p. ej., pérdida del gusto).	Las pruebas rápidas actualmente tienen menos sensibilidad que la PCR; si la vacunación acorta tiempo de liberación, podría tener como resultado una mayor estimación de la efectividad de las vacunas.

Clasificación errónea del desenlace	Falsos positivos (personas sin COVID-19 que tienen resultado positivo en la prueba)	TND > casos y controles, cohortes	Pequeña	Disminuye	Todos	Limitarse al inicio de la enfermedad de ≤ 10 días, usar una prueba con alta especificidad, usar la definición de caso clínico para el reclutamiento.	Posible estado de excreción crónica/PCR positivo persistente en alguien que está enfermo por otra causa, pero probablemente raro; podría ser más problemático cuando la incidencia es alta.
Clasificación errónea de la exposición	El efecto de la vacuna puede comenzar antes/después del valor límite especificado para considerar vacunada a una persona.	Todos	Grande, pero puede eliminarse casi por completo mediante el diseño	Disminuye	Todos	Excluir del análisis primario los desenlaces ocurridos en períodos de efecto ambiguo de la vacuna, p. ej., dos semanas después de la primera dosis.	Preocupación especial respecto de la COVID-19 cuando el despliegue es rápido y una gran proporción de tiempo de seguimiento y de casos va a ocurrir poco después de la vacunación.
Efecto no específico de la vacuna	La vacuna previene las enfermedades para las que los controles buscan atención de salud.	TND	Pequeña (no se ha demostrado)	Cualquiera; depende de si la vacuna aumenta o reduce otras enfermedades	Todos	Excluir los controles con enfermedades posiblemente afectadas por las vacunas contra la COVID-19 (70).	P. ej., las vacunas basadas en vectores adenovirales tal vez prevengan la enfermedad por adenovirus
Infección previa	Si se sabe que tuvo una infección previa por el SARS-CoV-2, hay menos	Todos	Pequeña o moderada (depende de la seroprevalencia/ incidencia pasada de la infección)	Disminuye	Todos	Análisis de sensibilidad que excluyan a los que han tenido infección previa por el SARS-CoV-2 demostrada con	Supone que la infección previa confiere inmunidad; puede ocurrir infección previa asintomática en un grupo de riesgo

	probabilidades de vacunarse.					antecedentes o pruebas de laboratorio.	destinatario de la vacuna temprana (p. ej., el personal de salud)
Falsa disminución de la inmunidad	Las personas no vacunadas se vuelven inmunes mediante la infección natural más rápido que las vacunadas (46).	Todos	Pequeña poco después de la campaña de vacunación, grande cuanto mayor sea el tiempo transcurrido desde la campaña	Disminuye con el tiempo transcurrido desde la vacunación	Efectividad de las vacunas en cuanto a la duración de la protección	Realizar un estudio de la efectividad de las vacunas poco después de la introducción de la vacuna; anclaje de casos y controles en el tiempo.	Ocurre con una vacuna “permeable” que protege parcialmente contra la infección y hay alta incidencia de infección (71).
Supervivencia	Las personas no vacunadas tienen más probabilidades de morir a causa de la COVID-19.	Todos	Pequeña	Disminuye	Enfermedad grave; grupos de alto riesgo de mortalidad	Cuantificar el porcentaje de muertes debidas a la COVID-19 en la población que se vacunó y no forma parte del estudio; si se realiza una evaluación de pacientes hospitalizados, intentar reclutar casos mortales.	Se refiere a la muerte de las personas antes de que tuvieran la oportunidad ser reclutadas en el estudio.

Nota: ^a Los diseños incluyen casos y controles tradicionales, el diseño de casos y controles con resultado negativo en la prueba (TND) y los estudios de cohortes.

Algunos de los sesgos más pertinentes respecto de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 se describen más a fondo a continuación.

- **Sesgo de confusión:** esto puede ocurrir cuando el estado de vacunación de una persona está asociado con su riesgo de estar expuesto al SARS-CoV-2. Este sesgo puede resultar en estimaciones falsamente altas o bajas de la efectividad de las vacunas. Si las personas vacunadas son las que corren más riesgo, por ejemplo, los trabajadores de salud que tratan a pacientes con COVID-19, el riesgo de exposición es mayor, lo que puede tener como resultado estimaciones menores de la efectividad de las vacunas. En cambio, algunas personas que deciden no vacunarse quizá también decidan no participar en intervenciones no farmacológicas, corriendo así un riesgo mayor de infección, lo que causa estimaciones falsamente altas de la efectividad de las vacunas. Es importante señalar que esta forma de sesgo puede ocurrir incluso en el TND. El sesgo de confusión puede ser motivo de preocupación especialmente importante en los estudios de la efectividad de las vacunas en campañas de vacunación sumamente efectivas donde se alcanza rápidamente una alta cobertura en los grupos destinatarios y donde las personas no vacunadas (o que se vacunan tarde) podrían ser muy diferentes de las que forman parte de los grupos destinatarios que sí se vacunan (por ejemplo, los miembros de un grupo etario de mayor edad con una conexión social o un acceso a la información limitados), o que principalmente los miembros de grupos no destinatarios (p. ej., jóvenes saludables) queden sin vacunarse. Es probable que sea muy importante el control estadístico cuidadoso de esta confusión para reducir al mínimo el sesgo en tales circunstancias.
- **Búsqueda de atención de salud o acceso a ésta:** las personas que tienen mejor acceso o una tendencia mayor a utilizar la atención de salud tendrán más probabilidades de vacunarse y acudir a los servicios de atención de salud cuando tienen síntomas, incluidos los de la COVID-19. En los estudios de casos y controles tradicionales, esto produciría una sobrerrepresentación de las personas vacunadas en el grupo de casos, lo que disminuiría la estimación de la efectividad de las vacunas. Los TND mitigan parcialmente este sesgo, ya que todas las personas reclutadas han buscado atención de salud. Sin embargo, estos diseños pueden causar un sesgo del colisionador, con lo que la búsqueda de atención de salud y la infección por el SARS-CoV-2 dan lugar a la realización de pruebas, que en general se considera de menor magnitud que el sesgo de búsqueda de atención de salud (64).
- **Sesgo de diagnóstico:** los médicos quizá tengan menos probabilidades de ordenar pruebas de COVID-19 para los pacientes vacunados, basándose en el razonamiento de que los pacientes vacunados están protegidos contra la COVID-19. El TND resuelve parcialmente este sesgo, ya que todos los participantes se someten a la prueba. La decisión de someter a la prueba a los posibles sujetos del estudio no debe basarse en las decisiones de los médicos sino en criterios preespecificados definidos en un protocolo. Estos criterios luego deben aplicarse a todos los pacientes que reúnan los criterios (o a una muestra aleatoria de estos), independientemente de las decisiones de pruebas clínicas.
- **Clasificación errónea del desenlace:** la clasificación errónea del desenlace ocurre debido al desempeño imperfecto de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por el virus causante de la COVID-19 (72). Los resultados erróneos de las pruebas pueden ser tanto falsos negativos como falsos positivos. Dado que la rRT-PCR y

las pruebas rápidas de antígenos tienden a tener una especificidad mayor que la sensibilidad, los resultados de pruebas que son falso negativos son más comunes. Sin embargo, los falsos positivos pueden dar lugar a un mayor sesgo en la estimación de la efectividad de las vacunas (63, 73). La clasificación errónea puede sesgar la efectividad de las vacunas más en el TND que en los estudios de cohortes o los estudios de casos y controles tradicionales, porque el grupo de control del TND estará sobrerrepresentado con falsos negativos frente a la población de origen. A pesar de estas inquietudes, es probable que el sesgo de clasificación errónea sea pequeño cuando se utilizan pruebas analíticas con alta sensibilidad y especificidad (véase la sección **Error! Reference source not found.** Este sesgo puede reducirse al excluir a los controles con resultados negativos en la prueba pero que tengan síntomas específicos de la COVID-19 (p. ej., pérdida del gusto o del olfato) y al limitar los participantes a los que hayan tenido síntomas de inicio más reciente (p. ej., ≤ 10 días) a fin de reducir al mínimo las probabilidades de reclutar casos verdaderos de COVID-19 que acuden tarde, cuando el ARN viral ya no es detectable. Otro enfoque podría ser tener un segundo grupo de control que no está reclutado como parte de un TND, pero que tiene otro origen, como pacientes hospitalizados con enfermedad no respiratoria (véase la sección **Error! Reference source not found.**). Por último, un estudio de “indicador de sesgo” o de “desenlace de control negativo” que mida la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 frente a un desenlace simulado no causado por el SARS-CoV-2 puede ayudar a cuantificar el sesgo de clasificación errónea (70, 72, 74, 75).

- **Clasificación errónea de la exposición:** en vista de que los desenlaces de la enfermedad se registran en la fecha de una prueba positiva en lugar de la fecha en la que una persona contrae la infección, el efecto de la vacuna puede observarse solo después del período de incubación más otro retraso adicional entre el inicio de los síntomas y los datos de la prueba de la persona, retraso que puede variar según el entorno y la disponibilidad de atención de salud. Para asegurar la validez, quizá sea necesario excluir del análisis primario los desenlaces que ocurren durante el período de aproximadamente 14 días después de la primera dosis y de 7 a 14 días después de la segunda dosis, ya que el estado de inmunización de la persona cuando está infectada puede ser incierto. Esto tiene un precio, en particular cuando se estudia la efectividad de la primera dosis de una serie de dos dosis, porque puede resultar en la exclusión de más de la mitad del tiempo entre la primera y la segunda dosis. Sin embargo, al no hacerlo pueden incluirse desenlaces contra los cuales la vacuna no pudo haber protegido a la persona, reduciendo así la estimación del verdadero valor de la efectividad de las vacunas (véase la sección **Error! Reference source not found.**).
- **Falsa disminución de la inmunidad:** esto ocurre si una vacuna protege solo parcialmente contra la infección, lo que se denomina vacuna “permeable” (76). La efectividad medida de las vacunas disminuirá con el tiempo desde la vacunación, porque el grupo sin vacunar presenta una disminución del número de personas que no son inmunes dado que la infección natural es más rápida que en el grupo vacunado, que recibe protección parcial contra la infección natural. Esto tiene más probabilidades de ocurrir en entornos que registran una alta intensidad de la infección por el SARS-CoV-2 durante el período de seguimiento. Esto puede afectar a todos los tipos de estudios observacionales (y aleatorizados), especialmente cuando algunas infecciones no se detectan porque son subclínicas o cuando el riesgo de exposición o de infección es heterogéneo (46). Las estimaciones de la efectividad de las vacunas tienen más probabilidades de ser válidas

poco después del comienzo de la vacunación. Respecto del cálculo de la duración de la protección, en otra sección del presente documento se examinan varios enfoques (véase la sección **Error! Reference source not found.**

- **Infección previa:** la infección previa por el SARS-CoV-2 puede crear sesgo tanto de confusión como de no confusión, y la efectividad de las vacunas podría ser diferente en las personas infectadas anteriormente frente a las personas no infectadas. Si las personas son conscientes de haber tenido infección previa por el SARS-CoV-2, tal vez tengan menos probabilidades de vacunarse, y también menos probabilidades de contraer la enfermedad si la infección previa confiere inmunidad, como lo indican algunos datos (77). Esto crearía confusión y un sesgo a la baja que podría dar como resultado estimaciones inferiores o, en casos extremos, incluso estimaciones negativas de la efectividad de las vacunas. Documentar la infección previa por el SARS-CoV-2 conocida de los participantes en el estudio puede permitir un análisis estratificado o la exclusión por infección previa en el análisis, como sería lo preferible en entornos en que las políticas desalientan o limitan la vacunación de las personas que han tenido una infección previa conocida. En cambio, es poco probable que la infección previa desconocida, como la infección asintomática, influya en las probabilidades de que una persona se vacune. Tal infección probablemente aún confiera alguna protección contra una enfermedad posterior. Por consiguiente, la infección asintomática está asociada con la enfermedad, pero no con la vacunación, y no es un verdadero factor de confusión. No obstante, la infección previa desconocida aún puede causar estimaciones sesgadas de la efectividad de las vacunas en estudios de cohortes, en los que dicha efectividad está sesgada hacia la nulidad, frente al valor que tendría si se evaluara solo en las personas no expuestas. El sesgo de infección previa desconocida probablemente es mínimo en los estudios de casos y controles, dado que debe ocurrir en proporciones similares de casos y controles. Si bien el estado serológico de referencia de los participantes en evaluaciones de la efectividad de las vacunas puede permitir análisis secundarios, en la mayoría de los entornos de los países de ingresos bajos o medianos no será posible obtener datos serológicos de referencia de todos los participantes en dichas evaluaciones, y esto no es un requisito para llevar a cabo tales evaluaciones. Sin embargo, la seroprevalencia de referencia de la población en la que se está realizando la evaluación, si se conoce, puede ayudar a cuantificar el sesgo previsto respecto de las estimaciones de la efectividad de las vacunas.

8. Consideraciones de laboratorio

Los desenlaces confirmados por laboratorio son más específicos respecto de la infección por el SARS-CoV-2 que los desenlaces basados en signos y síntomas clínicos, que pueden ser similares a otras etiologías de infecciones respiratorias agudas (véase la sección **Error! Reference source not found.**). Los resultados de laboratorio exactos obtenidos de pruebas altamente sensibles y específicas reducen las probabilidades de clasificación errónea. Por lo tanto, **recomendamos el uso de desenlaces confirmados por laboratorio en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas.**

Sin embargo, el uso de desenlaces confirmados por laboratorio en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 requiere contar con capacidad de laboratorio apropiada, lo que incluye la obtención, la manipulación y el almacenamiento de muestras,

como también tecnología de ensayos moleculares y reactivos. Todas estas actividades requieren capacitación del personal clínico para asegurar la obtención y la manipulación estandarizadas de las muestras, así como capacitación del personal de laboratorio para asegurar el procesamiento y las pruebas adecuadas de las muestras.

Se puede obtener información detallada completa de la OMS sobre la toma de muestras y las pruebas de laboratorio (78).

Recuadro 3. Antecedentes sobre la detección de ARN del SARS-CoV-2

Una vez que una persona ha estado expuesta al virus, este puede ser detectable en las vías respiratorias superiores de 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas. La concentración del SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores es más alta alrededor del momento del inicio de los síntomas y disminuyendo gradualmente (78). La presencia de ARN viral en las vías respiratorias inferiores, y en las heces en un subconjunto de personas, aumenta durante la segunda semana de la enfermedad (79). En algunos pacientes el ARN viral tal vez sea detectable solo por varios días, mientras que en otros puede detectarse por varias semanas, posiblemente meses, aunque la detección prolongada del ARN viral más allá de una semana rara vez indica la presencia de virus vivo o infecciosidad en curso.

8.1 Pruebas para el diagnóstico confirmatorio

8.1.1 Métodos de laboratorio

La prueba de laboratorio utilizada debe ser sensible y altamente específica. La prueba de amplificación de ácidos nucleicos, como la rRT-PCR, es la prueba estándar para la confirmación de laboratorio de la infección por el SARS-CoV-2 durante la enfermedad aguda, que tiene una sensibilidad y especificidad analíticas altas (80). En este momento, **recomendamos el uso de la rRT-PCR para las pruebas de laboratorio de los participantes en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas.**

La orientación de la OMS sobre las características del desempeño de las pruebas se actualizan constantemente y deben consultarse para asegurar que el SARS-CoV-2 que en ese momento circula todavía puede detectarse mediante la modalidad de las pruebas elegida para la evaluación de la efectividad de las vacunas, dado que las nuevas variantes podrían reducir la sensibilidad o la especificidad de la prueba (78). A las personas con resultados indeterminados debe repetírseles la prueba de la muestra y, de ser necesario, se les debe tomar otra muestra. Si bien se dispone de otros análisis, incluidas las pruebas rápidas de antígenos, no son ideales para evaluar la efectividad de las vacunas, debido a cuestiones de baja sensibilidad o especificidad en este momento. Las pruebas con sensibilidad y especificidad imperfectas sesgan la estimación de la efectividad, y la especificidad tiene más repercusiones en dicha estimación (63, 73). Lo ideal es que cualquier prueba que se utilice tenga al menos una sensibilidad de $\geq 85\%$ y una especificidad de $\geq 98\%$ para reducir al mínimo el riesgo de sesgo de clasificación errónea. Una sensibilidad y especificidad inferiores reducirán la estimación obtenida de la evaluación de la efectividad de las vacunas.

Sin embargo, esto quizá no sea práctico en entornos que dependen de las pruebas rápidas. En algunos casos, puede aplicarse un algoritmo para reducir las probabilidades de hacer una clasificación errónea. Por ejemplo, en los casos en que la especificidad es muy alta pero la sensibilidad dista de ser ideal, las pruebas pueden empezar primero con una prueba rápida, y el resultado positivo de la prueba se considera un verdadero positivo y a estas personas no se les hacen pruebas adicionales. El resultado negativo de la prueba podría ser un falso negativo y a éstas se les debe realizar una prueba con la rRT-PCR cuyo resultado servirá para clasificarlo como caso o como no caso. Además, los métodos estadísticos quizá puedan aplicarse para corregir la sensibilidad y la especificidad imperfectas; se recomienda consultar con un estadístico antes de realizar una evaluación de la efectividad de las vacunas. No debe usarse la prueba de anticuerpos como método principal para clasificar a los participantes como casos o controles, porque se desconoce el momento de la infección y por los falsos negativos.

8.1.2 Obtención de la muestra

Si bien la sensibilidad y la especificidad analíticas de la rRT-PCR son altas, la sensibilidad y la especificidad clínicas podrían ser mucho menores por varias razones, que incluyen la mala calidad de la muestra, la obtención de la muestra en una etapa avanzada de la enfermedad o la manipulación inadecuada de la muestra (78). Además, habida cuenta de la necesidad de reclutar a pacientes que probablemente tengan niveles detectables del SARS-CoV-2, los desenlaces confirmados por laboratorio deben limitarse a los pacientes cuya muestra se haya tomado dentro de un plazo de diez días desde el inicio de la enfermedad.

8.1.3 Tipo de muestra

El SARS-CoV-2 puede detectarse en varios líquidos y cavidades corporales, y la muestra óptima depende del cuadro clínico y del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas (81). Como mínimo, deben tomarse muestras de las vías respiratorias, dado que el virus se detecta con mayor frecuencia en material respiratorio (78).

- **Las muestras de las vías respiratorias superiores** son adecuadas para pruebas en la fase inicial de las infecciones, especialmente en los casos asintomáticos o leves. Se ha demostrado que las pruebas que combinan el hisopado nasofaríngeo con el orofaríngeo de una persona aumentan la sensibilidad para la detección de los virus respiratorios y mejoran la fiabilidad del resultado. Unos cuantos estudios han mostrado que los hisopos nasofaríngeos solos producen un resultado más fiable que los orofaríngeos. En este momento la OMS no recomienda el uso de saliva ni de hisopado nasal como muestras de diagnóstico para el SARS-CoV-2 (78).
- **Las muestras de las vías respiratorias inferiores** se recomiendan si se toman en una etapa avanzada de la COVID-19 o en pacientes con una muestra negativa de las vías respiratorias superiores y si hay una fuerte presunción clínica de la presencia de COVID-19. Las muestras de las vías respiratorias inferiores pueden consistir en esputo, si se ha producido espontáneamente (no se recomienda inducir esputo porque esto entraña un mayor riesgo de transmisión por aerosoles), o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en los pacientes que padecen enfermedad

respiratoria más grave, aunque se deben tomar las precauciones apropiadas ya que estos son procedimientos que generan aerosoles.

A los efectos de una evaluación de la efectividad de las vacunas, se recomienda que a todas las personas que satisfacen la definición de caso de reclutamiento se les tome una muestra con hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo para determinar su estado de caso.

8.2 Caracterización genómica

El SARS-CoV-2 ha experimentado múltiples mutaciones, lo que ha hecho que algunos virus se consideren variantes de preocupación debido a una mayor transmisibilidad o gravedad o un mayor potencial para evadir la inmunidad inducida por la vacuna. La OMS ha elaborado orientación sobre cuándo debe realizarse la caracterización genómica (p. ej., la secuenciación) como parte de la vigilancia de rutina (82). La caracterización genómica en el contexto de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas brinda la oportunidad de contribuir a la comprensión mundial de las variantes de preocupación, lo que incluye saber si las vacunas existentes protegen contra ellas. De ser posible, las muestras de todos los casos en las evaluaciones de la efectividad de las vacunas, independientemente del estado de vacunación, deben ser objeto de secuenciación. Si las muestras de un número suficiente de casos son objeto de secuenciación, se podría determinar la efectividad de las vacunas contra las variantes que circulan. En el entorno de múltiples variantes en circulación, es probable que deba incrementarse el tamaño de la muestra a fin de estimar la efectividad de las vacunas específica para cada variante. Los estudios de la efectividad de las vacunas contra la influenza habitualmente evalúan la efectividad contra el tipo/subtipo de la influenza por separado, y en algunos análisis por clado (7, 83). Si un país no puede realizar la secuenciación, las muestras podrían enviarse, junto con información acerca de la vacunación, a un laboratorio de referencia del SARS-CoV-2 para la caracterización genómica (84). Todos los datos de la secuencia deben transmitirse, con los metadatos de vacunación pertinentes, por medio de bases de datos de acceso público (78). Cabe destacar que si no es posible realizar la secuenciación de todos los casos, la secuenciación de un subconjunto de casos para documentar la composición de la variante circulante en la población permitirá interpretar los resultados en el contexto de las variantes predominantes circulantes.

8.3 Realización de pruebas para detectar una infección previa

Algunos participantes reclutados en una evaluación de la efectividad de las vacunas habrán tenido una infección previa, lo que posiblemente les proporcione inmunidad natural. Esto puede sesgar el cálculo de la efectividad, como se indicó en la sección **Error! Reference source not found.** Recomendamos determinar si ha habido enfermedad o infección previa basándose en los antecedentes. Podría lograrse mayor exactitud al determinar si ha habido infección previa tomando muestras de sangre y utilizando pruebas serológicas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en los estudios de cohortes o entre los controles, aunque esto aumentará la complejidad y el costo de la evaluación, y es posible que no sea factible en la mayoría de los entornos. La eficacia de los análisis serológicos varía mucho en diferentes grupos de pruebas (como en pacientes con enfermedad leve frente a enfermedad entre moderada y grave, así como en jóvenes frente a personas mayores), el momento de la prueba y la proteína viral objetivo (78). Además, las pruebas de detección de

anticuerpos contra el SARS-CoV-2 también pueden presentar raramente reacción cruzada con coronavirus comunes u otros agentes patógenos y, por lo tanto, producir falsos positivos. La prueba de anticuerpos para la evaluación de antecedentes de COVID-19 puede realizarse con pruebas de inmunoensayos de flujo lateral, ensayos de inmunoadsorción enzimática (ELISA) o inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA). Se debe pensar detenidamente qué objetivo del anticuerpo se debe seleccionar, dado que algunos objetivos, como el del anticuerpo contra la proteína espiga, podrían generarse tanto mediante la vacunación como por la enfermedad, y los anticuerpos contra la proteína N tienden a disminuir más rápido después de la infección.

9. Consideraciones estadísticas

9.1 Tamaño de la muestra

Como ocurre con todo estudio epidemiológico, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 deben ser lo suficientemente amplias como para descartar la casualidad como una explicación de los resultados de la evaluación. El tamaño de la muestra necesario para estimar la efectividad de las vacunas dependerá de varios factores, incluida la proporción de la población que se vacuna, la incidencia del desenlace de la evaluación, la efectividad prevista de las vacunas y la precisión deseada de las estimaciones de la efectividad de las vacunas. Los tamaños de la muestra pueden calcularse aplicando la metodología descrita por O'Neill (85). Las fórmulas calculan tamaños mínimos de la muestra y deberán inflarse para tener en cuenta la no participación, la estratificación, el ajuste respecto de los modificadores de efecto y de confusión, o los factores de exclusión que tal vez se detecten solo después del reclutamiento. Nótese que la efectividad de las vacunas debe calcularse para cada esquema de vacunación por separado (p. ej., producto A primera dosis y producto A segunda dosis es un esquema, mientras que el producto A primera dosis y producto B segunda dosis es un esquema diferente). Por lo tanto, si se prevé que los participantes en la evaluación se vacunarán con una combinación de productos vacunales, el tamaño de la muestra deberá aumentarse para asegurar el reclutamiento de un número de personas suficiente basándose en la cobertura poblacional de cada esquema. Para los cálculos que figuran a continuación hemos seleccionado una precisión de $\pm 10\%$, pero esto puede ajustarse sobre la base de las necesidades y los recursos locales. Si bien un mayor intervalo de precisión dará lugar a un tamaño necesario de la muestra inferior, también tendrá menos certidumbre en la interpretación de la estimación de la efectividad de las vacunas y hará que sean más difíciles los análisis secundarios que utilizan un subconjunto de la muestra.

9.1.1 Estudio de cohortes

En un estudio de cohortes, una fórmula (85) para calcular el tamaño mínimo de la muestra es la siguiente:

$$N = (z/d)^2(1/ARU)((1-ARU)/ARU)+(1-ARU)/ARU)$$

$$= (z/d)^2((1+1/\psi)/ARU-2)$$

Donde z denota el punto porcentual $(1-\alpha)$ de la distribución normal estandarizada (normalmente esto se basa en un $\alpha = 0,05$ y por lo tanto $z = 1,96$); ARU denota la tasa de ataque asumida en el grupo sin vacunar, $\psi = 1-EV$, donde EV denota la efectividad esperada de la vacuna; y d se determina resolviendo la ecuación

$W(\hat{\beta}, \hat{d}) = \exp(\hat{\beta}) (\exp(\hat{d}) - \exp(-\hat{d}))$ where $\hat{d} = z\hat{\sigma}$. donde $W(\hat{\beta}, \hat{d})$ denota el ancho del intervalo de confianza (IC), es decir, la diferencia entre los límites superiores e inferiores.

En el **Error! Reference source not found.** se presenta el número mínimo de personas que deben reclutarse en un estudio de cohortes para detectar la efectividad especificada de las vacunas contra los desenlaces de la COVID-19, suponiendo que hay diferentes tasas de ataque en las personas no vacunadas y una precisión de $\pm 10\%$, con una tasa de error de tipo 1 (α) de 0,05. El logro de una precisión de más de $\pm 10\%$ requiere un tamaño grande de la muestra en un estudio de cohortes, y tiene pocas probabilidades de ser factible; los períodos de seguimiento más largos quizá reduzcan el tamaño requerido de la muestra. Además, a medida que aumenta la tasa de ataque en las personas no vacunadas (es decir, cuando hay una transmisión elevada en la comunidad), disminuye el tamaño requerido de la muestra. Si la vacuna es sumamente efectiva y la cobertura es alta, la tasa de ataque quizá disminuya entre las personas no vacunadas y las vacunadas debido a la protección colectiva, lo que requiere tamaños más grandes de la muestra que cuando la cobertura es inferior y hay más transmisión.

Cuadro 4. Número mínimo de personas que deben reclutarse en un estudio de cohortes para detectar la efectividad especificada de las vacunas, suponiendo que hay diferentes tasas de ataque en las personas no vacunadas y una precisión de $\pm 10\%$, con una tasa de error de tipo 1 de 0,05

		Tasa de ataque en personas no vacunadas		
		1%	2%	5%
Efectividad de las vacunas	50%	28 998	14 402	5644
	60%	21 830	10 852	4266
	70%	15 454	7691	3034
	80%	9921	4944	1958
	90%	5430	2710	1079

9.1.2 Estudio de casos y controles, y diseño de prueba negativa

Para un estudio de casos y controles o un diseño de prueba negativa, la fórmula (85) para calcular el tamaño mínimo de la muestra de los casos (N_1) es la siguiente:

$$N_1 = (z/d)^2 [1/A(1-A) + 1/CP_2(1-P_2)]$$

Donde C es el coeficiente entre los controles y los casos (p. ej., C = 2 denota 2 controles por cada caso); P_2 denota la prevalencia de la exposición vacunal en el grupo de control (es decir, la cobertura vacunal en la población que se estudia); $A = P_2(1-EV)/[1-P_2(EV)]$ donde EV denota la efectividad esperada de la vacuna; z denota el punto porcentual $(1-\alpha)$ de la distribución normal estandarizada (normalmente esto se basa en un $\alpha = 0,05$ y por lo tanto z

= 1,96); y d se determina resolviendo la ecuación

$W(\hat{\beta}, \hat{d}) = \exp(\hat{\beta}) (\exp(\hat{d}) - \exp(-\hat{d}))$ where $\hat{d} = z\hat{\sigma}$. donde $W(\hat{\beta}, \hat{d})$ denota el ancho del IC, es decir, la diferencia entre los límites superiores e inferiores. Luego el número de controles necesario se calcula como $C * N_1$.

Error! Reference source not found. se presenta el número mínimo de personas que deben reclutarse en un estudio de casos y controles o un diseño de prueba negativa para detectar la efectividad especificada de las vacunas, suponiendo diferentes coberturas de vacunación que van desde un 20% hasta un 90%, con 1 a 4 controles por caso y una precisión de $\pm 5\%$ y $\pm 10\%$, con una tasa de error de tipo 1 de 0,05. El **Error! Reference source not found.** es una sinopsis breve en la que se destacan los tamaños de la muestra necesarios. Debe observarse que, en general, una efectividad más alta de las vacunas lleva a tamaños más pequeños de la muestra, como ocurre con una cobertura más alta en el grupo de control. Sin embargo, el tamaño de la muestra aumenta nuevamente cuando la cobertura es superior al 75%.

Cuadro 5. Número mínimo de casos y controles para detectar una efectividad especificada de las vacunas, cobertura de vacunación estimada en la población que se evalúa, con 1 a 3 controles por caso, con una precisión de $\pm 10\%$ y una tasa de error de tipo 1 de 0,05

Efectividad de las vacunas	Cobertura vacunal en la población que se estudia	Coeficiente de 1:1 entre casos y controles		Coeficiente de 1:2 entre casos y controles		Coeficiente de 1:3 entre casos y controles	
		No. de casos	No. de controles	No. de casos	No. de controles	No. de casos	No. de controles
50%	30%	1133	1133	902	1804	825	2475
	50%	828	828	633	1266	568	1704
	70%	855	855	624	1248	546	1638
	90%	1736	1736	1195	2390	1015	3045
70%	30%	526	526	441	882	412	1236
	50%	346	346	274	548	250	750
	70%	319	319	234	468	205	615
	90%	580	580	381	762	315	945
90%	30%	150	150	138	276	134	402
	50%	80	80	70	140	67	201
	70%	56	56	45	90	41	123
	90%	75	75	48	96	39	117

Podrían determinarse entre 1 y 4 sujetos de control para cada caso. El reclutamiento de más de 4 controles por caso no aumenta el poder sustancialmente. El aumento del número de controles por caso ayuda a aumentar la eficiencia, con lo que disminuye el número de casos que deben determinarse y puede ser útil en entornos en los que la incidencia de la COVID-19 es baja o en centros centinela más pequeños que tal vez no puedan reclutar suficientes casos. En muchos entornos, en los que los números de casos de COVID-19 son elevados, probablemente será más eficiente aumentar el número de casos reclutados en lugar de aumentar el número de controles por caso.

Para los estudios de casos y controles, el método de cálculo del tamaño de la muestra propuesto aquí se refiere a diseños no emparejados. El tamaño necesario de la muestra para los diseños de casos y controles emparejados requiere metodología que tenga en cuenta los factores de emparejamiento, pero esto está fuera del alcance del presente documento (85).

9.2 Emparejamiento

Seleccionar controles que sean similares a los casos respecto a características particulares en los estudios de casos y controles, o la selección de personas no expuestas y expuestas que sean similares en los estudios de cohortes, se denomina “emparejamiento”. La finalidad de emparejar en los estudios de cohortes es disminuir eficientemente los efectos de confusión de diversos factores, en particular los que son difíciles de ajustar en el análisis, o los factores que pueden resolverse más eficientemente con el diseño del estudio. En los estudios de casos y controles, el emparejamiento puede realizarse para reducir la varianza y mejorar la precisión, pero creará un sesgo a menos que el emparejamiento se tenga en cuenta en el análisis (86, 87). El emparejamiento entraña dificultades por la pérdida de flexibilidad en el reclutamiento y la posibilidad de introducir un sesgo e imprecisión debido al sobreemparejamiento. Se podría considerar la posibilidad de aplicar el emparejamiento por edad para mejorar la eficiencia, según el entorno del estudio y los grupos destinatarios de la vacuna recomendados, ya que es probable que la efectividad de las vacunas entre ciertos grupos etarios sea de interés para la salud pública. Esto puede lograrse mediante el emparejamiento por frecuencia, posiblemente en franjas etarias de 10 años si se reclutan suficientes casos y no casos/controles en cada franja etaria. Lo ideal sería poder emparejar respecto de otros factores de riesgo de COVID-19, pero esto es difícil de llevar a la práctica debido a la incapacidad para cuantificar estos factores de riesgo fácilmente. Si se realiza una evaluación en múltiples sitios, se sugiere realizar el emparejamiento por frecuencia en el sitio del reclutamiento (o vecindario) a fin de ayudar a tener en cuenta las diferencias entre poblaciones de los diferentes sitios, como factores sociodemográficos que podrían asociarse con el estado de vacunación y de enfermedad. En los diseños de prueba negativa (TND) y los estudios de casos y controles, los participantes deben emparejarse por momento de reclutamiento (o esto debe ajustarse en el análisis), dado que las características epidemiológicas del SARS-CoV-2 cambian constantemente, como ocurre con las variantes circulantes, y los controles deben seleccionarse en un período similar al de los casos.

9.3 Recopilación, gestión y análisis de los datos

9.3.1 Recopilación y gestión de los datos

Los datos deben recopilarse para caracterizar el entorno de los estudios, en particular la incidencia de la COVID-19 en el momento del estudio, las vacunas utilizadas, las fechas de introducción y el momento del despliegue en los grupos destinatarios, las medidas de intervenciones no farmacológicas establecidas y las variantes del SARS-CoV-2 comunes en circulación. Se deben recopilar datos a nivel individual mediante entrevistas de los participantes utilizando un cuestionario del estudio, un examen de los expedientes médicos, un examen de los registros de laboratorio y un examen de los antecedentes vacunales. Contar con datos exactos y detallados sobre los antecedentes vacunales, incluidos el

producto vacunal administrado y las fechas de vacunación, es esencial y lo ideal sería obtener los datos a partir de registros escritos (véase la sección **Error! Reference source not found.**). Los formularios de recopilación de datos no deben incluir ninguna información que permita identificar a los participantes (p. ej., el nombre); en su lugar deben usarse identificadores únicos. Debe mantenerse un formulario aparte que vincule los identificadores con los nombres de los participantes, y se debe mantener la confidencialidad. La recopilación de datos debe cumplir los requisitos locales de protección de los datos. Los datos de cada sitio de evaluación deben incorporarse en la base de datos y examinarse para verificar su exhaustividad y detectar cualquier error de entrada de datos. La base de datos debe ser objeto de un proceso de control de calidad.

9.3.2 Caracterización de los participantes

Varios análisis descriptivos son útiles para caracterizar a los participantes. Los gráficos de los recuentos de casos con el transcurso del tiempo proporcionan información que ayuda a conocer la epidemia de la COVID-19 en la población destinataria. Estas representaciones gráficas pueden ayudar a determinar si el tiempo transcurrido es un posible factor de confusión, en particular si se suma a representaciones gráficas de la aceptación de la vacuna con el transcurso del tiempo. Pueden usarse diagramas de flujo del proceso de reclutamiento para detectar las posibles fuentes de sesgo, como tasas elevadas de negativa a participar en la evaluación.

En el caso del análisis primario de la efectividad de las vacunas, los participantes plenamente vacunados deben compararse con los sujetos no vacunados. Además, las personas que han tenido una infección previa deben incluirse en el análisis primario en entornos en los que se administra la vacuna a todas las personas de los grupos destinatarios, independientemente del estado de infección previo. En entornos en los que la infección previa es un criterio de exclusión para la vacunación, el análisis primario también debe limitarse a las personas que no han tenido infección previa conocida.

Las estadísticas descriptivas con dos variables se usan para evaluar la distribución de las covariables en los participantes. Son particularmente útiles para comparar las distribuciones de las covariables entre las personas vacunadas y las no vacunadas y entre los casos de COVID-19 y los que no son casos (es decir, los controles). Estas comparaciones con dos variables ayudan a determinar las variables que podrían incluirse como posibles factores de confusión en las estimaciones ajustadas de la efectividad de las vacunas, o variables utilizadas para estratificar los análisis. Las distribuciones de dos variables también son útiles para comparar a los participantes en la evaluación que se está realizando con los participantes en otras evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, dado que las diferencias de la población de las evaluaciones pueden contribuir a diferentes estimaciones de la efectividad de las vacunas.

9.3.3 Enfoques analíticos para estimar las razones de tasas/posibilidades no ajustadas

En los estudios de cohortes, las razones de tasas no ajustadas (o brutas) pueden obtenerse a partir de la razón de las tasas de incidencia de los desenlaces de la COVID-19 entre las personas vacunadas y no vacunadas. Las razones de tasas de incidencia no ajustadas pueden

calcularse utilizando cuadros de 2x2 o modelos de regresión (p. ej., el modelo de Poisson o de Cox de riesgos proporcionales). En los estudios de casos y controles y de TND, las estimaciones de la razón de posibilidades (*odds ratio*) no ajustada pueden obtenerse a partir de la razón de posibilidades de exposición (es decir, la vacunación) entre los controles frente a los casos. Si se ha utilizado el emparejamiento, este debe tenerse en cuenta en el análisis.

9.3.4 Valoración de los factores de confusión y ajustes para tenerlos en cuenta

Al planificar los análisis, los investigadores deben determinar cuáles covariables medidas están actuando como factores de confusión (véase la sección **Error! Reference source not found.**), estableciendo las variables que están asociadas tanto con la vacunación como con la COVID-19. Para esto, el método más apropiado para la selección final de los posibles factores de confusión que han de incluirse en los modelos estadísticos es el enfoque del “cambio en la estimación” (88, 89). En dicho enfoque, la efectividad no ajustada de las vacunas se estima usando un modelo estadístico apropiado. Luego se calcula la efectividad de las vacunas ajustándola teniendo en cuenta una sola covariable. Si la efectividad ajustada de las vacunas es diferente de la efectividad no ajustada de las vacunas en más de un porcentaje predeterminado, la covariable se considera factor de confusión y se incluirá en los modelos finales. Un umbral común incluye covariables cuyo ajuste cambia la razón de posibilidades/razón de tasas no ajustada en un 10% o más, pero este umbral queda a discreción de los investigadores.

9.3.5 Tiempo transcurrido desde la vacunación

Las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 son diferentes de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la influenza porque se prevé que las personas de un grupo destinatario inicialmente no vacunadas posiblemente se vacunen pronto, debido al despliegue rápido de las vacunas. Además, a diferencia de la vacuna contra la influenza, que se administra generalmente antes de la temporada de la influenza, las vacunas contra la COVID-19 pueden administrarse durante períodos de alta incidencia. Por consiguiente, es probable que algunas personas contraigan la infección poco después de la vacunación, y por esa razón será especialmente importante definir el tiempo transcurrido después de la vacunación, cuando una persona se consideraría protegida inmunitariamente. Por otro lado, es posible que algunas personas que tengan reacciones sistémicas contra la vacuna acudan para hacerse la prueba de la COVID-19 días después de la vacunación, lo que resultaría en un sesgo en la estimación de la efectividad de las vacunas, en particular en el TND.

Por lo tanto, para el análisis primario de la efectividad de las vacunas, debe adoptarse un enfoque conservador al considerar que una persona está protegida por la vacunación a partir de 14 días después de la fecha de la primera dosis de la vacuna y, según corresponda, entre 7 y 14 días después de la fecha de la segunda dosis. Sin embargo, si bien hasta la fecha se ha usado un período de 14 días para la primera dosis y de entre 7 y 14 días para la segunda dosis en ensayos clínicos de las vacunas contra la COVID-19, y se usa con mayor frecuencia respecto de otras vacunas, el número de días posteriores a la vacunación que ha

de usarse dependerá del producto concreto que se esté evaluando (90). En los estudios de cohortes, esto sería 14 días después de la vacunación, y en los estudios de casos y controles y de TND esto sería 14 días antes del inicio de la enfermedad (para casos en un estudio de casos y controles tradicional, y casos y controles en un TND), o la fecha de hospitalización (para controles hospitalizados en un estudio de casos y controles tradicional). Si bien el valor límite de 14 días para considerar que una persona está protegida por la vacunación quizá reduzca la precisión al excluir un cierto número de casos (y controles vacunados), optimizará la validez de la estimación de la efectividad de las vacunas. Recomendamos realizar análisis secundarios que usen intervalos más cortos de tiempo después de la vacunación para considerar a las personas como vacunadas (p. ej., 7 días o 10 días); se pueden realizar análisis adicionales para intervalos discretos de días durante el período de 14 días después de la vacunación a fin de evaluar el inicio de la efectividad de las vacunas (p. ej., entre 7 y 13 días). Sin embargo, recomendamos que los investigadores no consideren a una persona como no vacunada en los pocos días después de la vacunación, dado que se desconoce el número exacto de días que toma comenzar a adquirir protección; esto reducirá al mínimo el sesgo de clasificación errónea de la exposición (véase la sección **Error! Reference source not found.**”).

9.3.6 Análisis finales de la efectividad de las vacunas

El análisis de regresión con múltiples variables permite el ajuste de las variables de confusión. Después de determinar los posibles factores de confusión, las estimaciones finales de la efectividad de las vacunas se pueden calcular usando la razón de posibilidades ajustada (aOR) o la razón de tasas ajustada (aRR) para la vacunación aplicando la siguiente fórmula: $EV = (1 - (aOR \text{ o } aRR)) \times 100\%$. El modelo de regresión también permite cuantificar y medir la precisión de cualquier modificación del efecto, en la que efectividad de las vacunas difiere por subgrupo. Si existe modificación del efecto, deben notificarse la efectividad de las vacunas y los intervalos de confianza respecto de cada subgrupo por separado. La efectividad de la vacuna debe calcularse por separado respecto de cada esquema de vacunación y respecto de cada producto. En este momento no hay ninguna recomendación de la OMS que apoye la práctica de combinar distintos tipos de vacunas para la primera y la segunda dosis, aunque la efectividad de las vacunas respecto de los calendarios de vacunas combinadas revestirá interés si esto ha sucedido en la población de estudio y, si el tamaño de la muestra lo permite, debe evaluarse. Como sucede con cualquier análisis, la idoneidad de los métodos estadísticos debe examinarse con un estadístico respecto del diagnóstico de modelos y de las verificaciones de la validez (p. ej., la bondad de ajuste, la detección de valores atípicos y la valoración relativa a la colinealidad múltiple).

9.3.7 Análisis adicionales

En el caso del análisis primario de la efectividad de las vacunas, los participantes plenamente vacunados deben compararse con los sujetos no vacunados. En un análisis secundario, las personas vacunadas parcialmente podrían compararse con las no vacunadas para determinar si la vacunación parcial es efectiva. Es importante realizar análisis estratificados, basados en subgrupos y modificadores de efecto, así como en las variantes comunes del virus en circulación, si el tamaño de la muestra es suficiente para lograr una

precisión aceptable. Otro análisis secundario importante en zonas en las que se tiene documentación incompleta sobre el estado de vacunación sería aceptar los informes verbales además de los informes documentados de vacunación. Por último, puede realizarse un análisis secundario que excluya a las personas con antecedentes de COVID-19 previa, lo que podría servir para estratificar por infección previa confirmada por laboratorio y diagnosticada clínicamente, o estratificar por el tiempo transcurrido desde la infección previa si el tamaño de la muestra es lo suficientemente grande.

Además, debería considerarse la posibilidad de realizar un análisis de sensibilidad respecto de algunas variables clave para evaluar la robustez de la estimación de la efectividad de las vacunas. Aún se desconoce mucho acerca de la COVID-19, y un análisis de sensibilidad permite comprender los efectos de diversas opciones relativas a la inclusión o la exclusión en el cálculo final de la efectividad de las vacunas. Entre los ejemplos de los posibles análisis de sensibilidad figuran los siguientes:

- Un análisis de sensibilidad importante en zonas en las que se tiene documentación incompleta sobre el estado de vacunación sería aceptar los informes verbales además de los informes documentados de vacunación, y comparar esto con un análisis en el que todos los que han dado un informe verbal sean considerados como no vacunados o vacunados para determinar la medida en que los extremos de la clasificación errónea repercutirían en la efectividad de las vacunas.
- Un análisis de sensibilidad respecto del momento en que se ha realizado la prueba en la relación con el inicio de los síntomas. Dado que los casos cuya evolución clínica ha avanzado más quizá tengan menos probabilidades de ser positivos frente al SARS-CoV-2, la efectividad de las vacunas puede evaluarse en los que se hacen la prueba temprano y también en los que se la hacen más tarde en relación con la evolución de la enfermedad para determinar la repercusión de esos posibles falsos negativos (81).

Si se detecta un número suficiente de casos de infección pese a la vacunación, como parte de la evaluación de la efectividad de las vacunas, los investigadores pueden considerar la posibilidad de realizar un análisis que examine los factores de riesgo de infección ocurrida en personas vacunadas. Sin embargo, la mayoría de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas no tienen poder estadístico ni están diseñadas para tener la capacidad de evaluar los factores de riesgo de infecciones ocurridas en personas vacunadas.

9.3.8 Interpretación y extrapolación de los resultados de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas

La eficacia de las vacunas contra la COVID-19 se ha determinado en base a un número limitado de ensayos clínicos previos a la autorización. Por consiguiente, los resultados de toda evaluación de la efectividad de las vacunas deben interpretarse teniendo en cuenta los ensayos previos a la autorización. Si se observa que la efectividad es diferente de lo previsto, es particularmente importante realizar una mayor investigación (recuadro 4), incluido un examen de la gestión y las técnicas de administración de las vacunas. Los resultados obtenidos podrán usarse para tomar medidas correctivas, de ser necesario (65).

La ejecución de la evaluación y los métodos para el análisis también deben examinarse para asegurar que las definiciones de caso se aplican sistemáticamente, que la clasificación de los casos ha sido apropiada, que el estado de vacunación se ha determinado adecuadamente, que los factores de confusión conocidos se han controlado y que no han ocurrido sesgos detectables.

Debe realizarse un seguimiento de los resultados inesperados mediante una evaluación programática y epidemiológica detallada. Es importante observar que una evaluación de las vacunas inferior a la prevista, o incluso negativa, no debe interpretarse de inmediato como prueba de la presencia de un cuadro clínico potenciado por la vacuna; primero deben considerarse causas más comunes, como el sesgo, diferencias de la población o la disminución de la protección. Además, para confirmar la presencia de un cuadro clínico potenciado por la vacuna probablemente se requeriría investigación adicional, incluidas evaluaciones de marcadores biológicos (91).

Recuadro 4. Posibles razones por las que las estimaciones de la efectividad de las vacunas podrían ser diferentes de los resultados de la eficacia de las vacunas

Estimación de la EV válida	Estimación de la EV no válida
La población estudiada tiene diferente EV por razones epidemiológicas o biológicas	Error en la ejecución (p. ej., reclutamiento de personas que no satisfacen la definición de caso, toma/manejo deficientes de la muestra)
Manipulación inadecuada de las vacunas	Sesgos
Error sistemático en la administración de las vacunas	Factores de confusión no medidos o no controlados completamente
Problemas con el lote de las vacunas	Hallazgo fortuito; más probable con un tamaño pequeño de la muestra
Disminución de la inmunidad que resulta en una EV baja	
Desenlace diferente o el calendario se evalúa a partir del ensayo clínico	
La vacuna es menos efectiva debido a mutaciones del SARS-CoV-2	
Presencia de un cuadro clínico potenciado por la vacuna (desenlace de enfermedad especialmente grave)	
La prevalencia de infección previa en la población es diferente de la del estudio de la eficacia	

9.3.9 Agrupación de los datos de evaluaciones múltiples de la efectividad de las vacunas

Como se señaló anteriormente, se necesitan tamaños de la muestra robustos para estimar la efectividad de las vacunas, lo que puede limitar la evaluación de la efectividad en subgrupos importantes. Un enfoque que permite realizar estimaciones estratificadas por subgrupos es la agrupación de los datos de evaluaciones separadas de la efectividad. Esto puede hacerse mediante el metaanálisis de las estimaciones de la efectividad notificadas, o mediante la agrupación de los datos de los sujetos a nivel individual. En cualquier caso, la agrupación de datos plantea varias dificultades que deben considerarse. Las evaluaciones

que se agrupan deben medir el mismo desenlace, examinar el mismo producto vacunal, realizarse en el mismo tipo de sitio de captación de casos (p. ej., hospital frente a clínica ambulatoria). Las evaluaciones agrupadas deben ser suficientemente similares en cuanto a las definiciones de caso, los criterios de exclusión y las definiciones del estado de vacunación. También deben tener datos similares disponibles sobre covariables clave para incluirlos en los modelos de efectividad ajustada de las vacunas. Quizás lo más importante es que los entornos de la evaluación deben ser lo suficientemente similares como para que los resultados agrupados puedan generalizarse. Esto significa que los grupos poblacionales que se evalúan deben tener acceso comparable a la vacunación y a la atención de salud para la COVID-19. Por estas razones, **advertimos que no deben agruparse los datos de grupos poblacionales heterogéneos en relación a: programas o políticas de vacunación, sistemas de salud o comportamientos de búsqueda de atención de salud o riesgo general de infección.** Esto se aplicaría a la agrupación de datos de grupos poblacionales especiales, como las personas en prisión o en los hogares de ancianos, con grupos poblacionales generales que viven en la comunidad. Si se va a intentar realizar análisis agrupados, se debe examinar la heterogeneidad cualitativa y estadística entre los grupos poblacionales, y se deben determinar los mejores métodos para el metaanálisis o la agrupación de datos en consulta con estadísticos (92–94). Se puede realizar la agrupación de datos a nivel individual de sitios o de múltiples países si se aplica el mismo protocolo *a priori*, como se ha hecho en países múltiples para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la influenza, pero aún es necesario tener en cuenta la heterogeneidad (95, 96).

10. Plataformas para realizar evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Un método potencialmente eficiente para realizar las evaluaciones relativas a la COVID-19 es incorporar una evaluación a una plataforma existente de vigilancia utilizada para otra finalidad. Sin embargo, deben considerarse diversos factores al decidir si podría aprovecharse una plataforma existente para realizar una evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19.

Algunos factores que deben considerarse al decidir si puede aprovecharse una plataforma existente incluyen los siguientes:

- La capacidad para lograr el objetivo de la evaluación al usar la plataforma existente (p. ej., ¿capta los desenlaces de interés?).
- La similitud de la definición de caso sospechoso de COVID-19 con la definición de caso usada por la plataforma existente, incluidos los criterios de inclusión y exclusión.
- Si la población estudiada por la plataforma existente reúne los criterios para la vacunación.
- La capacidad para reclutar el tamaño de la muestra objetivo.
- Las modificaciones que deben hacerse en los formularios de investigación de los casos para asegurar que se recopilen los antecedentes de vacunación contra la COVID-19, los posibles factores de confusión relativos a la COVID-19 y los factores de riesgo de COVID-19.

- Las muestras actualmente tomadas y la facilidad de agregar a la plataforma la recopilación de muestras de la COVID-19 apropiadas.
- La posibilidad de realizar pruebas de COVID-19 de alta calidad usando la capacidad existente en materia de laboratorios.
- Los recursos adicionales necesarios para incorporar una evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 a la plataforma existente (p. ej., recopilando la documentación de la vacunación).

Algunas de las siguientes plataformas están ya implantadas en los países y podrían modificarse para realizar una evaluación de la efectividad de las vacunas.

- **Vigilancia de la IRAG:** la vigilancia de la IRAG generalmente se realiza para detectar las cepas del virus de la influenza en circulación y llevar a cabo evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la influenza. La definición de caso de IRAG que recomienda la OMS es la de una persona hospitalizada con infección respiratoria aguda, con antecedentes de fiebre o fiebre medida de ≥ 38 °C y tos con inicio en los últimos 10 días (39). Se usa a fin de detectar casos sospechosos para el reclutamiento y puede usarse sin modificación ya que puede captar casos de COVID-19, pero no es tan específica como para excluir a las personas sin COVID-19, lo que la hace apta para estudios de TND. Cabe señalar que la definición de caso de IRAG incluye fiebre, y no todos los pacientes con COVID-19 tienen fiebre, de manera que algunos casos podrían pasar inadvertidos, lo que podría introducir un sesgo si la vacuna modifica los síntomas de COVID-19. Además, se usa la misma muestra, generalmente un hisopado nasofaríngeo, para las pruebas de influenza y COVID-19. La plataforma de IRAG es la más apropiada para conocer la efectividad de las vacunas respecto de desenlaces graves, ya que todos los pacientes están hospitalizados. Entre los ejemplos de redes de IRAG figuran el Sistema Mundial de la OMS de Vigilancia y Respuesta a la Influenza; la Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza (REVELAC-i); la red de Monitoreo de la efectividad de la vacuna en Europa (I-MOVE); y la Global Influenza Hospital Surveillance Network [red mundial de hospitales para la vigilancia de la influenza] (97–100).
- **Vigilancia de la enfermedad tipo influenza (ETI):** la vigilancia de la ETI se realiza por razones similares a las de la vigilancia de la IRAG, pero generalmente capta pacientes en establecimientos ambulatorios. Por consiguiente, la plataforma de ETI es la más apropiada para conocer la efectividad de las vacunas respecto de enfermedad no grave, aunque con la salvedad de que una proporción desconocida de casos de ETI quizá se hospitalice o padezca enfermedad grave. Un caso de ETI se define como una persona con infección respiratoria aguda con fiebre medida de ≥ 38 °C, tos, con inicio en los últimos 10 días (39). Al igual que la definición de la IRAG, la de la ETI también incluye fiebre, por lo que no captará todos los casos de COVID-19. Algunas redes de atención primaria, como I-MOVE, ya participan en la vigilancia de la ETI y podrían adaptarse para llevar a cabo evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 (97).
- **Vigilancia centinela hospitalaria de otras enfermedades:** algunos países tienen un sistema de vigilancia hospitalaria por centros para detectar los brotes, conocer la carga de enfermedad de agentes patógenos conocidos o detectar nuevos agentes

patógenos. Entre algunos ejemplos de vigilancia por centros centinela figuran los de la enfermedad febril aguda, la neumonía y la infección de las vías respiratorias inferiores, las enfermedades bacterianas invasoras y la gastroenteritis aguda. Las plataformas de vigilancia centinela existentes pueden ofrecer un equipo sobre el terreno que está familiarizado con el reclutamiento conforme a una definición de caso estándar, la toma de muestras y el acceso a laboratorios clínicos fiables. Sin embargo, a diferencia de las plataformas de IRAG y ETI, tal vez no se puedan tomar muestras de las vías respiratorias superiores como parte de las plataformas de vigilancia centinela y, por lo tanto, podrían requerir una obtención adicional de muestras. Además, es poco probable que las definiciones de caso respecto de otras enfermedades objetivo de la vigilancia centinela capten un número suficiente de casos de COVID-19 y, si no se modifican, podrían captar cuadros clínicos atípicos (p. ej., diarrea y fiebre sin síntomas respiratorios), lo que podría llevar a estimaciones sesgadas de la efectividad de las vacunas.

- **Vigilancia de los trabajadores de salud o cohortes:** en algunos países se están llevando a cabo vigilancia de los trabajadores de salud o estudios de cohortes para detectar los factores de riesgo de infección, determinar la seroprevalencia seriada o como parte de una estrategia institucional de control y prevención de infecciones. Esta vigilancia de los trabajadores de salud podría servir para estudios de la efectividad de las vacunas, en particular los diseños de cohortes. Como parte de los estudios “Unity studies”, la OMS ha elaborado un estudio de cohortes de los trabajadores de salud que podría modificarse para realizar estudios de la efectividad de las vacunas (101).
- **Estudios de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización (ESAVI) de la COVID-19:** los estudios de ESAVI podrían aprovecharse para evaluar la duración de la inmunidad y, en algunos casos, para estimar la efectividad de las vacunas. La ventaja de usar una plataforma de ESAVI es que ya se habrá recopilado información sobre los antecedentes de vacunación. Por otro lado, en la mayoría de los estudios de ESAVI de la COVID-19, la COVID-19 grave probablemente será un desenlace de interés dada la preocupación relativa a la presencia de un cuadro clínico potenciado por la vacuna. En lugares donde se hace seguimiento de una cohorte de solo personas vacunadas (monitoreo de eventos en cohortes), se puede hacer un seguimiento de la cohorte para determinar si y cuándo las personas contraen COVID-19 después de la vacunación, y se puede realizar un análisis para conocer la duración de la protección vacunal (102). Sin embargo, para evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 sería necesario agregar un grupo de comparación de personas no vacunadas a las plataformas de monitoreo de eventos en cohortes de ESAVI. Además, la mayoría de los estudios de monitoreo de eventos en cohortes de ESAVI concluyen después de tres meses, y un seguimiento más prolongado (de al menos un año) sería valioso para conocer la duración de la protección.
- **Bases de datos administrativos:** en algunos lugares, los expedientes médicos detallados o las bases de datos administrativos que documentan tanto los desenlaces de la enfermedad como los antecedentes de vacunación podrían ya existir o podrían crearse mediante el enlace de registros. Es posible que se disponga de una sola base de datos amplia para participantes de organizaciones de atención de salud administrada u hospitales grandes, lo que haría que fuera eficiente la

extracción de variables clave respecto de los casos de COVID-19 y de un conjunto de controles. En otros lugares, las bases de datos separadas podrían vincularse mediante los números de identificación de los pacientes para extraer todas las variables requeridas. Sin embargo, es poco probable que existan dichas bases de datos amplias en la mayoría de los países de ingresos bajos o medianos. Al evaluar estas bases de datos, es importante entender los posibles algoritmos existentes de pruebas y la sensibilidad/especificidad de cada variable. Cada base de datos debe evaluarse para asegurar la calidad.

- **Brotos:** los brotes de la COVID-19 pueden ser utilizados para realizar las evaluaciones de la efectividad de las vacunas. Los brotes ocurridos en grupos poblacionales bien definidos, como establecimientos de cuidados de larga estancia, cuarteles militares, prisiones, hospitales o escuelas, ofrecen entornos ideales. La eficiencia estadística es mayor cuando una proporción de la población afectada por el brote, aproximadamente entre un 30% y un 70%, ha sido vacunada al menos dos semanas antes del inicio del brote como parte del despliegue habitual de las vacunas. Otras características del brote que optimizan las evaluaciones de la efectividad de las vacunas incluyen realizar pruebas de COVID-19 para todas las personas durante el período del brote, o al menos para todas las personas sintomáticas, así como suficientes casos para tener una buena precisión alrededor de la estimación de la efectividad de las vacunas (p. ej., > 30 casos). Tanto los estudios de cohortes como los de casos y controles pueden realizarse en situaciones de brotes. Como se mencionó, el método de cribado podría también ser aplicable dado que probablemente se conocerá la cobertura de vacunación de los casos y de toda la población afectada por el brote; el método de cribado puede ser particularmente útil para anticipar el número esperado de casos vacunados (65). Además, si ocurren brotes en múltiples establecimientos, donde algunas personas se han vacunado y otras no, se pueden comparar la magnitud, la duración y la gravedad del brote para evaluar el impacto de la vacuna en los brotes. Cabe señalar que la vacunación contra la COVID-19 como medida de respuesta a un brote no se está recomendando ampliamente en este momento debido al retraso en conseguir una inmunidad poblacional. Las evaluaciones de la efectividad de las vacunas en situación de brote son susceptibles a los mismos sesgos que todas las evaluaciones de la efectividad, incluidos algunos adicionales, como la aplicación de medidas farmacológicas y no farmacológicas (p. ej., anticuerpos monoclonales) como parte de la respuesta a los brotes.

11. Protección de los sujetos humanos y consentimiento informado

Las vacunas contra la COVID-19 introducidas en los países habrán sido autorizadas por las autoridades regulatorias nacionales como seguras para su uso corriente. Los participantes en los estudios de la efectividad de las vacunas no se habrán aleatorizado para recibir la vacuna y probablemente se detectarán mediante pruebas clínicas rutinarias o la vigilancia de salud pública. Por otro lado, la demostración de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 a través de estudios en los grupos destinatarios para la vacunación proporcionará información esencial a los ministerios de salud para evaluar los beneficios que tiene para la salud y la salud pública el programa de vacunación, y orientará las decisiones futuras en materia de políticas. Por estas razones, en algunos países, las evaluaciones de la efectividad

podrían considerarse como evaluación o vigilancia del programa de salud pública y se las determina como actividades que no tienen propósito de investigación. En muchos países, esta determinación se hace mediante un examen acelerado del protocolo por un comité de revisión ética. Dicho comité podría determinar el protocolo exento por considerar que este no tiene propósito de investigación y, por consiguiente, que no requiere consentimiento informado, o podría exigir una revisión ética a fondo y aprobación. En este último caso, el comité de revisión podría determinar si se requiere obtener consentimiento informado verbal o escrito. Tal vez se necesiten procedimientos específicos de consentimiento para los pacientes inconscientes o en estado crítico que no pueden dar consentimiento escrito por voluntad propia (p. ej., consentimiento oral atestiguado, consentimiento del pariente más próximo). El consentimiento informado debe describir los riesgos y los beneficios de la participación en el idioma local. Los riesgos de los participantes podrían ser los derivados de la toma de muestras adicionales (aparte de las que se toman para la atención clínica habitual) o si alguna pregunta del cuestionario se percibe como de carácter delicado. Los beneficios para los participantes tal vez sean el acceso a las vacunas contra la COVID-19 si aún no se han vacunado. El carácter voluntario de la participación y la posibilidad de retirar el consentimiento sin temor a represalias deben indicarse claramente. Si se requiere consentimiento, debe pedirse a los padres que lo den en nombre de su hijo, complementado con la aceptación del niño (según su edad). En el sitio web de la OMS se brindan plantillas para el consentimiento informado (103). Independientemente de la determinación del comité de revisión ética, deben protegerse todos los datos y debe preservarse la confidencialidad de los participantes.

12. Notificación de los resultados

La OMS promueve la notificación sistemática y estandarizada de los resultados de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 por varias razones. Al igual que con todos los estudios observacionales, los informes de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 deben incluir detalles suficientes sobre los participantes en el estudio, la recopilación de datos y los análisis para permitir a los lectores juzgar la validez del estudio. La falta de notificación completa de los elementos clave del estudio de la efectividad de las vacunas y la heterogeneidad de la notificación creará limitaciones en cuanto a la capacidad de realizar comparaciones entre todos los estudios realizados en diferentes entornos. Sin una notificación coherente será difícil interpretar los análisis agrupados o los metaanálisis que aumentan el poder para evaluar la efectividad de las vacunas, como se observa respecto de las evaluaciones de la efectividad de las vacunas contra la influenza (104, 105). Por último, a medida que comienzan a estar disponibles los estudios de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19, tener un formato estandarizado para la notificación facilitará la interpretación para los distintos públicos que estarán interesados en estos estudios.

Las directrices de consenso de la iniciativa de fortalecimiento de la notificación de los estudios observacionales en epidemiología (conocida como STROBE por su sigla en inglés) se crearon para ayudar a los autores a asegurar la presentación de alta calidad de los estudios observacionales (106). Las directrices de STROBE constan de un conjunto mínimo de elementos de notificación para los estudios observacionales, normalmente compilados en una lista de verificación que los autores deben completar antes de presentar un manuscrito

pertinente a una revista. Éstos incluyen descripción del entorno, fechas de reclutamiento y seguimiento, definiciones de caso, medición de la exposición, tamaño de la muestra, pacientes incluidos/excluidos y características clave de los participantes en el estudio. Las directrices de STROBE proporcionan un punto de partida para la notificación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19. Sin embargo, dadas las características específicas de los estudios de la efectividad de las vacunas y los aspectos singulares de las características epidemiológicas de la COVID-19 y las vacunas contra ella, se recomiendan datos adicionales para los estudios de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 que amplíen la lista de verificación de STROBE. Recomendamos la notificación de elementos adicionales, como se describe en el **Error! Reference source not found.** El comité asesor de la OMS de investigación sobre la aplicación en materia de inmunización y vacunas (IVIR-AC, por su sigla en inglés) ha recomendado la notificación estandarizada de los estudios observacionales relativos a los estudios de la efectividad de las vacunas contra la influenza, así como otras vacunas, adaptando las recomendaciones de STROBE (107). Tales adaptaciones de las directrices de STROBE a las categorías específicas de los estudios observacionales se han realizado anteriormente (108). Si bien muchas revistas biomédicas tienen límites respecto del número de palabras que pueden restringir la notificación de todos estos elementos, la mayoría de ellas permiten publicar suplementos en línea en los que se pueden proporcionar datos adicionales. Si bien no es parte de las directrices de STROBE, la OMS alienta el intercambio de bases de datos relativos a la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en repositorios de datos al alcance del público, a fin de promover la transparencia y facilitar la agrupación de los resultados (109).

13. Referencias

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://covid19.who.int/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
2. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, consultado el 2 de marzo del 2021).
3. Beaumont, P. Covid-19 vaccine: who are countries prioritising for first doses? The Guardian, 18 de noviembre del 2020 (<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/18/covid-19-vaccine-who-are-countries-prioritising-for-first-doses>, consultado el 2 de marzo del 2021).
4. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>, consultado el 2 de marzo del 2021).
5. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012; WHO/IVB/12 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75835>, consultado el 2 de marzo del 2021).
6. Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis disease burden and viral strains. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008; WHO/IVB/08 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69913>, consultado el 2 de marzo del 2021).
7. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255203>, consultado el 2 de marzo del 2021).
8. Roadmap to improve and ensure good indoor ventilation in the context of COVID-19. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1333991/retrieve>, consultado el 2 de marzo del 2021).
9. Mask use in the context of COVID-19: interim guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1319378/retrieve>, consultado el 2 de marzo del 2021).
10. Tong, Z. D., Tang, A., Li, K. F., Li, P., Wang, H. L., Yi, J. P. *et al.* Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1052-4. doi: 10.3201/eid2605.200198.
11. Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., Yong, S. E., Toh, M. P., Lee, V. J. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:411-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e1.
12. Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., Kimball, A., James, A., Jacobs, J. R. *et al.* Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382:2081-90. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
13. Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., Yang, H., Hui, W. Z., Rui, F. *et al.* Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26424.

14. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
16. Lu, L., Zhong, W., Bian, Z., Li, Z., Zhang, K., Liang, B. *et al.* A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e18-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.002.
17. Noor, F. M., Islam, M. M. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Community Health.* 2020;45:1270-82. doi: 10.1007/s10900-020-00920-x.
18. Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S. A., Bansal, N., Singla, V. *et al.* Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *SSRN.* 2020:3566166. doi: 10.2139/ssrn.3566166.
19. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
20. Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
21. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
22. Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H. *et al.* Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:1875-83. doi: 10.1002/jmv.26050.
23. Price-Haywood, E. G., Burton, J., Fort, D., Seoane, L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2534-43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686.
24. Gold, J. A. W., Wong, K. K., Szablewski, C. M., Patel, P. R., Rossow, J., da Silva, J. *et al.* Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:545-50. doi: 10.15585/mmwr.mm6918e1.
25. Palaodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S. *et al.* Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
26. Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P., Galang, R. R., Oduyebo, T., Tong, V. T. *et al.* Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.

27. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>, consultado el 2 de marzo del 2021).
28. Mullard, A. How COVID vaccines are being divvied up around the world. *Nature*, 30 de noviembre del 2020 (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03370-6>, consultado el 2 de marzo del 2021).
29. COVAX Facility [website]. Gavi, the Vaccine Alliance; 2021 (<https://www.gavi.org/covax-facility>, consultado el 2 de marzo del 2021).
30. Fair allocation mechanism for COVID-19 vaccines through the COVAX Facility. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/fair-allocation-mechanism-for-covid-19-vaccines-through-the-covax-facility>, consultado el 2 de marzo del 2021).
31. Use of Emergency Use Listing procedure for vaccines against Covid-19 Q&A. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/resources/QA_EUL_Covid-19_July2020.pdf?ua=1, consultado el 2 de marzo del 2021).
32. Hanquet, G., Valenciano, M., Simondon, F., Moren, A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31:5634-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.006.
33. Halloran, M. E., Haber, M., Longini, I. M., Jr., Struchiner, C. J. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1991;133:323-31. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115884.
34. Grijalva, C. G., Nuorti, J. P., Arbogast, P. G., Martin, S. W., Edwards, K. M., Griffin, M. R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179-86. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60564-9.
35. Rossman, H., Shilo, S., Meir, T., Gorfine, M., Shalit, U., Segal, E. Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program. *medRxiv*. 2021. doi:10.1101/2021.02.08.21251325 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251325v1>, consultado el 2 de marzo del 2021).
36. Nordling, L. Africa's pandemic puzzle: why so few cases and deaths? *Science*. 2020;369:756-7. doi: 10.1126/science.369.6505.756.
37. Aron, J., Muellbauer, J., Giattino, C., Ritchie, H. A pandemic primer on excess mortality statistics and their comparability across countries. *Our World in Data*; 2020 (<https://ourworldindata.org/covid-excess-mortality>, consultado el 2 de marzo del 2021).
38. Clinical management of COVID-19: interim guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>, consultado el 2 de marzo del 2021).
39. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/, consultado el 2 de marzo del 2021).

40. WHO COVID-19: case definitions. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1322790/retrieve>, consultado el 2 de marzo del 2021).
41. Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
42. Household transmission investigation protocol for 2019-novel coronavirus (COVID-19) infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-infection](https://www.who.int/publications/i/item/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection), consultado el 2 de marzo del 2021).
43. Preziosi, M. P., Halloran, M. E. Effects of pertussis vaccination on transmission: vaccine efficacy for infectiousness. *Vaccine*. 2003;21:1853-61. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00007-0.
44. Crowcroft, N. S., Klein, N. P. A framework for research on vaccine effectiveness. *Vaccine*. 2018;36:7286-93. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.016.
45. Cardemil, C. V., Dahl, R. M., James, L., Wannemuehler, K., Gary, H. E., Shah, M. *et al.* Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med*. 2017;377:947-56. doi: 10.1056/NEJMoa1703309.
46. Lipsitch, M., Goldstein, E., Ray, G. T., Fireman, B. Depletion-of-susceptibles bias in influenza vaccine waning studies: how to ensure robust results. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e306. doi: 10.1017/S0950268819001961.
47. O'Hagan, J. J., Hernan, M. A., Walensky, R. P., Lipsitch, M. Apparent declining efficacy in randomized trials: examples of the Thai RV144 HIV vaccine and South African CAPRISA 004 microbicide trials. *AIDS*. 2012;26:123-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834e1ce7.
48. Crowcroft, N. S., Schwartz, K. L., Savage, R. D., Chen, C., Johnson, C., Li, Y. *et al.* A call for caution in use of pertussis vaccine effectiveness studies to estimate waning immunity: a Canadian Immunization Research Network Study. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa518.
49. Halloran, M. E., Longini, I. M., Jr., Struchiner, C. J. Estimability and interpretation of vaccine efficacy using frailty mixing models. *Am J Epidemiol*. 1996;144:83-97. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008858.
50. Kanaan, M. N., Farrington, C. P. Estimation of waning vaccine efficacy. *J Am Stat Assoc*. 2002;97:389-97. (<https://www.jstor.org/stable/3085652?seq=1>, consultado el 2 de marzo del 2021).
51. Zerbo, O., Bartlett, J., Goddard, K., Fireman, B., Lewis, E., Klein, N.P. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics*. 2019;144. doi: 10.1542/peds.2018-3466.
52. Guidance on developing a national deployment and vaccination plan for COVID-19 vaccines: interim guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccine_deployment-2020.1, consultado el 2 de marzo del 2021).
53. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: the Unity Studies: early investigation protocols. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021

- (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>, consultado el 2 de marzo del 2021).
54. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Atlanta (GA): United States Centers for Disease Control and Prevention; 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 55. Foppa, I. M., Ferdinands, J. M., Chaves, S. S., Haber, M. J., Reynolds, S. B., Flannery, B. *et al.* The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine in inpatient settings. *Int J Epidemiol.* 2016;45:2052-9. doi: 10.1093/ije/dyw022.
 56. Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A. *et al.* Effectiveness of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass-vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021;[en prensa]. Consultado el 2 de marzo del 2021.
 57. Garcia-Albeniz, X., Hsu, J., Hernan, M. A. The value of explicitly emulating a target trial when using real world evidence: an application to colorectal cancer screening. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:495-500. doi: 10.1007/s10654-017-0287-2.
 58. Rodrigues, L., Kirkwood, B. R. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol.* 1990;19:205-13. doi: 10.1093/ije/19.1.205.
 59. Verani, J. R., Baqui, A. H., Broome, C. V., Cherian, T., Cohen, C., Farrar, J. L. *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.
 60. Verani, J. R., Baqui, A. H., Broome, C. V., Cherian, T., Cohen, C., Farrar, J. L. *et al.* Case-control vaccine effectiveness studies: data collection, analysis and reporting results. *Vaccine.* 2017;35:3303-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.035.
 61. Olsen, S. J., Azziz-Baumgartner, E., Budd, A. P., Brammer, L., Sullivan, S., Pineda, R. F. *et al.* Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1305-9. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a6.
 62. Grippe bulletin hebdomadaire: 03/02/2021. Semaine 04. Santé publique France; 2021 (<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/316706/2909158>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 63. Jackson, M. L., Rothman, K. J. Effects of imperfect test sensitivity and specificity on observational studies of influenza vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2015;33:1313-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.069.
 64. Griffith, G. J., Morris, T. T., Tudball, M. J., Herbert, A., Mancano, G., Pike, L. *et al.* Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *Nat Commun.* 2020;11:5749. doi: 10.1038/s41467-020-19478-2.
 65. Orenstein, W. A., Bernier, R. H., Dondero, T. J., Hinman, A. R., Marks, J. S., Bart, K. J. *et al.* Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ.* 1985;63:1055-68. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3879673>, consultado el 2 de marzo del 2021).
 66. Lopez Bernal, J. A., Andrews, N., Amirthalingam, G. The use of quasi-experimental designs for vaccine evaluation. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1769-76. doi: 10.1093/cid/ciy906.

67. Basta, N. E., Halloran, M.E. Evaluating the effectiveness of vaccines using a regression discontinuity design. *Am J Epidemiol.* 2019;188:987-90. doi: 10.1093/aje/kwz043.
68. Hernan, M. A., Hernandez-Diaz, S., Robins, J.M. A structural approach to selection bias. *Epidemiology.* 2004;15:615-25. doi: 10.1097/01.ede.0000135174.63482.43.
69. Hernan, M. A. The hazards of hazard ratios. *Epidemiology.* 2010;21:13-5. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43.
70. Ray, G. T., Lewis, N., Klein, N. P., Daley, M. F., Wang, S. V., Kulldorff, M. *et al.* Intraseason waning of influenza vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1623-30. doi: 10.1093/cid/ciy770.
71. Lipsitch, M. Challenges of vaccine effectiveness and waning studies. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1631-3. doi: 10.1093/cid/ciy773.
72. Patel, M. M., Jackson, M. L., Ferdinands, J. Postlicensure evaluation of COVID-19 vaccines. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.19328.
73. De Smedt, T., Merrall, E., Macina, D., Perez-Vilar, S., Andrews, N., Bollaerts, K. Bias due to differential and non-differential disease- and exposure misclassification in studies of vaccine effectiveness. *PLoS One.* 2018;13:e0199180. doi: 10.1371/journal.pone.0199180.
74. Lipsitch, M., Jha, A., Simonsen, L. Observational studies and the difficult quest for causality: lessons from vaccine effectiveness and impact studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45:2060-74. doi: 10.1093/ije/dyw124.
75. Lipsitch, M., Tchetgen, E., Cohen, T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiology.* 2010;21:383-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb.
76. Lewnard, J. A., Tedijanto, C., Cowling, B. J., Lipsitch, M. Measurement of vaccine direct effects under the test-negative design. *Am J Epidemiol.* 2018;187:2686-97. doi: 10.1093/aje/kwy163.
77. Lipsitch, M., Kahn, R., Mina, M. J. Antibody testing will enhance the power and accuracy of COVID-19-prevention trials. *Nat Med.* 2020;26:818-9. doi: 10.1038/s41591-020-0887-3.
78. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>, consultado el 2 de marzo del 2021).
79. Weiss, A., Jellingso, M., Sommer, M. O. A. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2020;58:102916. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102916.
80. FIND evaluation update: SARS-CoV-2 molecular diagnostics. FIND; 2021 (<https://www.finddx.org/covid-19-old/sarscov2-eval-molecular/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
81. Hodgson, S. H., Mansatta, K., Mallett, G., Harris, V., Emary, K. R. W, Pollard, A. J. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2020. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30773-8.
82. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: interim guidance, 8 January 2021. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1, consultado el 2 de marzo del 2021).

83. Skowronski, D. M., Chambers, C., Sabaiduc, S., De Serres, G., Winter, A. L., Dickinson, J. A. *et al.* Integrated sentinel surveillance linking genetic, antigenic, and epidemiologic monitoring of influenza vaccine-virus relatedness and effectiveness during the 2013-2014 influenza season. *J Infect Dis.* 2015;212:726-39. doi: 10.1093/infdis/jiv177.
84. WHO reference laboratories providing confirmatory testing for COVID-19. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-reference-laboratories-providing-confirmatory-testing-for-covid-19>, consultado el 2 de marzo del 2021).
85. O'Neill, R. T. On sample sizes to estimate the protective efficacy of a vaccine. *Stat Med.* 1988;7:1279-88. doi: 10.1002/sim.4780071208.
86. Lash, T. L., VanderWeele, T. J., Haneuse, S., Rothman, K. J. *Modern epidemiology.* 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2021.
87. Mansournia, M. A., Hernan, M. A., Greenland, S. Matched designs and causal diagrams. *Int J Epidemiol.* 2013;42:860-9. doi: 10.1093/ije/dyt083.
88. Mickey, R. M., Greenland, S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.* 1989;129:125-37. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115101.
89. Greenland, S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989;79:340-9. doi: 10.2105/ajph.79.3.340.
90. Johnson & Johnson announces single-shot Janssen COVID-19 vaccine candidate met primary endpoints in interim analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. Johnson & Johnson; 2021 (<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#:~:text=Among%20all%20participants%20from%20different,as%20early%20as%20day%2014>, consultado el 2 de marzo del 2021).
91. Munoz, F. M., Cramer, J. P., Dekker, C. L., Dudley, M. Z., Graham, B. S., Gurwith, M. *et al.* Vaccine-associated enhanced disease: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Brighton Collaboration; 2020 (https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/10/JVAC-S-20-02520_mzd.pdf, consultado el 2 de marzo del 2021).
92. Blettner, M., Sauerbrei, W., Schlehofer, B., Scheuchenpflug, T., Friedenreich, C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1999;28:1-9. doi: 10.1093/ije/28.1.1.
93. Friedenreich, C. M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology.* 1993;4:295-302. doi: 10.1097/00001648-199307000-00004.
94. Managing heterogeneity when pooling data from different surveillance systems. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/managing-heterogeneity-when-pooling-data-different-surveillance-systems>, consultado el 2 de marzo del 2021).
95. Valenciano, M., Kissling, E., Larrauri, A., Nunes, B., Pitigoi, D., O'Donnell, J. *et al.* Exploring the effect of previous inactivated influenza vaccination on seasonal influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza: results of the European I-MOVE multicentre test-negative case-control study, 2011/2012-2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12:567-81. doi: 10.1111/irv.12562.

96. El Omeiri, N., Azziz-Baumgartner, E., Thompson, M. G., participants RE-in, Clara, W., Cerpa, M. *et al.* Seasonal influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations - Latin America, 2013. *Vaccine*. 2018;36:3555-66. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.036.
97. I-Move: Influenza - Monitoring vaccine effectiveness in Europe. I-MOVE; 2021 (<https://www.imoveflu.org/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
98. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/, consultado el 2 de marzo del 2021).
99. Global Influenza Hospital Surveillance Network. 2021 (<https://www.gihnsn.org/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
100. Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza (REVELAC-i). Organización Panamericana de la Salud; 2021 (<https://www.paho.org/revelac-i/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
101. Protocol for assessment of potential risk factors for 2019-novel coronavirus (COVID-19) infection among health care workers in a health care setting. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/protocol-for-assessment-of-potential-risk-factors-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-infection-among-health-care-workers-in-a-health-care-setting](https://www.who.int/publications/i/item/protocol-for-assessment-of-potential-risk-factors-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection-among-health-care-workers-in-a-health-care-setting), consultado el 2 de marzo del 2021).
102. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consultado el 2 de marzo del 2021).
103. Research Ethics Review Committee (ERC). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/groups/research-ethics-review-committee/guidelines-on-submitting-research-proposals-for-ethics-review/templates-for-informed-consent-forms>, consultado el 2 de marzo del 2021).
104. Belongia, E. A., Simpson, M. D., King, J. P., Sundaram, M. E., Kelley, N. S., Osterholm, M. T. *et al.* Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:942-51. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8.
105. Sullivan, S. G., Feng, S., Cowling, B. J. Potential of the test-negative design for measuring influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:1571-91. doi: 10.1586/14760584.2014.966695.
106. von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
107. Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC): summary of conclusions and recommendations, 1-2 February 2017 meeting. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:181-8. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255008/WER9215.pdf;jsessionid=DF9852BC11FEC876A5CDD1C26104B9A1?sequence=1>, consultado el 2 de marzo del 2021).

108. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. Equator Network; 2021 (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
109. COVID-19 data collection. Harvard Dataverse; 2021 (<https://dataverse.harvard.edu/>, consultado el 2 de marzo del 2021).
110. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>, consultado el 2 de marzo del 2021).
111. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. U.S. Food & Drug Administration; 2020 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>, consultado el 2 de marzo del 2021).

Anexo 1: Ejemplos de protocolos relativos a la efectividad de las vacunas

A continuación se presentan algunos protocolos y documentos de orientación adicional que pueden ser útiles para los países al preparar sus protocolos relativos a la efectividad de las vacunas contra la COVID-19.

Protocolo/orientación	Descripción del estudio	Enlace
Influenza – Monitoreo de la efectividad de la vacuna en Europa (I-MOVE): efectividad de las vacunas contra la COVID-19 a nivel de atención primaria en Europa (protocolo genérico)	Estudio de diseño de prueba negativa en personas sintomáticas con COVID-19 que buscan atención primaria de salud	https://www.imoveflu.org/wp-content/uploads/2021/03/I-MOVE-COVID-19-primary-care-COVID-19-vaccine-effectiveness-protocol-v2.2.pdf
Influenza - Monitoreo de la efectividad de la vacuna en Europa (I-MOVE): estudio europeo de la efectividad de las vacunas de la COVID-19 contra la infección respiratoria aguda grave en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio (protocolo genérico (borrador))	Estudio de diseño de prueba negativa en pacientes hospitalizados con infección respiratoria aguda grave	https://www.imoveflu.org/wp-content/uploads/2021/03/08feb2021_draft_generic_VE_protocol_hospital-based_COVID-19_v07.pdf
Estudio de cohortes para medir la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en los trabajadores de salud en la Región de Europa de la OMS: documento de orientación	Estudio de cohortes en trabajadores de salud	https://apps.who.int/iris/handle/10665/340217
Documento de orientación de la Región de Europa de la OMS: efectividad de las vacunas de la COVID-19 contra las infecciones respiratorias agudas graves asociadas con el SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio en pacientes hospitalizados	Estudio de diseño de prueba negativa en pacientes hospitalizados con infección respiratoria aguda grave	Enlace pendiente
Estudio “Unity Studies”: efectividad de las vacunas	Estudio de diseño de prueba negativa	Disponible próximamente
Estudio “Unity Studies”: protocolo de investigación de la transmisión en el hogar	Estudio de transmisión en el hogar. Nótese que deben hacerse cambios en el protocolo conforme a este	https://www.who.int/publications-detail-redirect/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection

de la infección por el nuevo coronavirus del 2019 (COVID-19)	documento de orientación (p. ej., recopilar detalles de la vacunación)	
Estudio “Unity Studies”: estudio prospectivo de cohortes que investiga los desenlaces maternos, de embarazo y neonatales de las mujeres y los recién nacidos infectados por el SARS-CoV-2	Estudio de cohortes de embarazadas mediante el cual se podría calcular la efectividad de las vacunas en esta población. Nótese que deben hacerse cambios en el protocolo conforme a este documento de orientación (p. ej., recopilar detalles de la vacunación).	https://www.who.int/publications/m/item/a-prospective-cohort-study-investigating-maternal-pregnancy-and-neonatal-outcomes-for-women-and-neonates-infected-with-sars-cov-2

Anexo 2: Tamaño de la muestra

Número mínimo de casos y controles para detectar una efectividad especificada de las vacunas, cobertura de vacunación estimada de la población que se evalúa, con 1 a 4 controles por caso, con una precisión de $\pm 10\%$ y $\pm 5\%$, y una tasa de error de tipo 1 de 0,05.

Cuadro A2.1 Precisión de la estimación de $\pm 10\%$

Efectividad de las vacunas	Cobertura de la vacuna en la población que se estudia	Coeficiente de 1:1 entre casos y controles		Coeficiente de 1:2 entre casos y controles		Coeficiente de 1:3 entre casos y controles		Coeficiente de 1:4 entre casos y controles	
		No. de casos	No. de controles						
50%	20%	1594	1594	1290	2580	1188	3564	1138	4552
	30%	1133	1133	902	1804	825	2475	786	3144
	40%	925	925	722	1444	655	1965	621	2484
	50%	828	828	633	1266	568	1704	536	2144
	60%	803	803	601	1202	533	1599	499	1996
	70%	855	855	624	1248	546	1638	508	2032
	80%	1047	1047	742	1484	641	1923	590	2360
	90%	1736	1736	1195	2390	1015	3045	925	3700
60%	20%	1152	1152	956	1912	890	2670	858	3432
	30%	801	801	652	1304	602	1806	577	2308
	40%	639	639	509	1018	465	1395	443	1772
	50%	559	559	433	866	392	1176	371	1484
	60%	530	530	399	798	355	1065	333	1332
	70%	550	550	401	802	351	1053	326	1304
	80%	658	658	462	924	396	1188	364	1456
	90%	1066	1066	718	1436	602	1806	543	2172
70%	20%	776	776	664	1328	627	1881	609	2436
	30%	526	526	441	882	412	1236	398	1592
	40%	408	408	333	666	308	924	296	1184
	50%	346	346	274	548	250	750	238	952
	60%	317	317	243	486	218	654	205	820
	70%	319	319	234	468	205	615	191	764
	80%	369	369	257	514	220	660	201	804
	90%	580	580	381	762	315	945	282	1128
80%	20%	470	470	418	836	401	1203	392	1568
	30%	308	308	268	536	255	765	248	992
	40%	229	229	195	390	183	549	178	712
	50%	186	186	153	306	142	426	137	548
	60%	163	163	129	258	117	351	111	444

	70%	156	156	116	232	103	309	97	388
	80%	171	171	120	240	102	306	94	376
	90%	257	257	165	330	134	402	119	476
90%	20%	239	239	224	448	219	657	216	864
	30%	150	150	138	276	134	402	132	528
	40%	106	106	95	190	92	276	90	360
	50%	80	80	70	140	67	201	65	260
	60%	65	65	54	108	51	153	49	196
	70%	56	56	45	90	41	123	39	156
	80%	56	56	40	80	35	105	32	128
	90%	75	75	48	96	39	117	34	136

Cuadro A2.2 Precisión de la estimación de $\pm 5\%$

Efectividad de las vacunas	Cobertura vacunal estimada de la población que se estudia	Coeficiente de 1:1 entre casos y controles		Coeficiente de 1:2 entre casos y controles		Coeficiente de 1:3 entre casos y controles		Coeficiente de 1:4 entre casos y controles	
		No. de casos	No. de controles						
50%	20%	6312	6312	5107	10214	4706	14118	4505	18020
	30%	4488	4488	3570	7140	3264	9792	3111	12444
	40%	3662	3662	2859	5718	2591	7773	2458	9832
	50%	3277	3277	2506	5012	2249	6747	2120	8480
	60%	3180	3180	2377	4754	2110	6330	1976	7904
	70%	3387	3387	2469	4938	2163	6489	2010	8040
	80%	4144	4144	2939	5878	2538	7614	2337	9348
	90%	6874	6874	4733	9466	4019	12057	3662	14648
60%	20%	4535	4535	3763	7526	3506	10518	3377	13508
	30%	3156	3156	2567	5134	2371	7113	2273	9092
	40%	2517	2517	2002	4004	1831	5493	1745	6980
	50%	2200	2200	1706	3412	1541	4623	1459	5836

	60%	2085	2085	1570	3140	139 8	4194	1312	5248
	70%	2167	2167	1579	3158	138 2	4146	1284	5136
	80%	2589	2589	1817	3634	155 9	4677	1431	5724
	90%	4199	4199	2826	5652	236 8	7104	2140	8560
70%	20%	3023	3023	2587	5174	244 2	7326	2369	9476
	30%	2048	2048	1715	3430	160 5	4815	1549	6196
	40%	1587	1587	1296	2592	119 9	3597	1151	4604
	50%	1345	1345	1066	2132	973	2919	926	3704
	60%	1234	1234	943	1886	846	2538	798	3192
	70%	1241	1241	909	1818	798	2394	743	2972
	80%	1436	1436	1.000	2000	854	2562	781	3124
	90%	2259	2259	1484	2968	122 5	3675	1096	4384
80%	20%	1776	1776	1580	3160	151 4	4542	1482	5928
	30%	1162	1162	1013	2026	963	2889	938	3752
	40%	866	866	735	1470	692	2076	670	2680
	50%	703	703	578	1156	536	1608	515	2060
	60%	615	615	485	970	441	1323	419	1676
	70%	588	588	439	878	389	1167	364	1456
	80%	647	647	451	902	385	1155	353	1412
	90%	971	971	622	1244	506	1518	448	1792
90%	20%	801	801	749	1498	732	2196	724	2896
	30%	500	500	461	922	448	1344	441	1764
	40%	353	353	318	636	307	921	301	1204
	50%	268	268	234	468	223	669	218	872
	60%	216	216	181	362	170	510	164	656
	70%	188	188	148	296	135	405	128	512
	80%	185	185	134	268	116	348	108	432
	90%	251	251	159	318	128	384	113	452

Anexo 3: Posibles definiciones de caso; criterios de inclusión y exclusión

A3.1 Posibles definiciones de caso

En el caso del TND y los estudios de casos y controles tradicionales, es sumamente importante tener una definición de caso estricta para determinar si se reúnen los criterios para el reclutamiento, dado que ayuda a reducir algunos sesgos que pueden surgir de la variabilidad del diagnóstico clínico. Una definición de caso de reclutamiento debe ser clara y fácil de aplicar por los centros participantes. Sin embargo, las definiciones de caso de reclutamiento para las evaluaciones de la efectividad de las vacunas no deben usarse para guiar el manejo clínico. A continuación se presenta una variedad de posibles definiciones, y cada evaluación debe usar o modificar la definición que se ajusta al objetivo de la evaluación y puede aplicarse en el entorno de los países.

COVID-19 sintomática

	Fuente de la definición	Definición
Definición de caso sospechoso de COVID-19	Modificación de las orientaciones de la OMS de vigilancia de la COVID-19 (40)	Una persona que ha tenido los siguientes síntomas en los últimos 10 días: <ul style="list-style-type: none">- aparición aguda de fiebre Y tos; O- aparición aguda de TRES O MÁS signos o síntomas de la lista siguiente: fiebre, tos, debilidad/fatiga generalizada, cefalea, mialgia, dolor de garganta, coriza, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado.
Definición de caso de ETI	Definición de la OMS de caso de vigilancia de la ETI o síndrome pseudogripal (39)	Una persona que presenta infección respiratoria aguda con fiebre medida de ≥ 38 °C y tos, con aparición en los últimos 10 días.

COVID-19 grave

Si el objetivo de la evaluación es determinar la efectividad de las vacunas contra la enfermedad grave, la gravedad debe definirse dentro de los límites de lo que es factible en el entorno de la evaluación. Existen diferentes escalas de gravedad, que se presentan a continuación.

Escala de la OMS de la gravedad

Como se define en el documento de la OMS *Clinical management of COVID-19: interim guidance* [manejo clínico de la COVID-19: orientación provisional] (38). Nótese que en esta escala de gravedad no se incluye la muerte dado que estas escalas provienen de directrices de tratamiento clínico; la muerte puede considerarse la forma más grave de la enfermedad.

Enfermedad leve: Una persona sintomática que satisface la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia.

Enfermedad moderada:

- Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida), pero sin signos de neumonía grave, incluido $SpO_2 \geq 90\%$ en aire ambiente.
- Niño con signos clínicos de neumonía no grave (tos o dificultad respiratoria + respiración rápida o tiraje costal) y ningún signo de neumonía.
 - respiración rápida (en respiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60 ; 2–11 meses: ≥ 50 ; 1–5 años: ≥ 40 .

Enfermedad grave:

- Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes signos: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min; dificultad respiratoria grave; o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente.
- Niño con signos clínicos de neumonía (tos o dificultad respiratoria) + al menos uno de los siguientes signos:
 - cianosis central o $SpO_2 < 90\%$; dificultad respiratoria grave (p. ej., respiración rápida, quejido respiratorio, tiraje costal muy grave); signo de peligro general: incapacidad para mamar o beber, letargo o inconsciencia, o convulsiones;
 - respiración rápida (respiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60 ; 2–11 meses: ≥ 50 ; 1–5 años: ≥ 40 .

Si bien el diagnóstico puede hacerse basándose en el cuadro clínico, la imagen torácica (radiografía, tomografía computarizada o ecografía) puede ayudar a diagnosticar y detectar o descartar complicaciones pulmonares.

Enfermedad crítica: una persona con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), septicemia o choque séptico. En el documento de la OMS *Clinical management of COVID-19: interim guidance* se presenta información detallada (38).

Se recomienda incluir la muerte si se usa esta definición, dado que es la forma más grave de la enfermedad.

Criterios de gravedad de la OMS procedentes de la sinopsis del ensayo clínico sobre tratamientos contra la COVID-19 (ensayo “Solidaridad”) (110)

Estado del paciente	Descripción de la gravedad	Puntuación
Ambulatorio	Ninguna limitación de las actividades	1
	Limitación de las actividades	2
Hospitalizado por enfermedad leve	Hospitalización, sin oxigenoterapia	3
	Oxígeno por mascarilla o cánula nasal	4

Hospitalizado por enfermedad grave	Asistencia respiratoria no invasiva u oxigenoterapia de flujo alto	5
	Intubación y asistencia respiratoria mecánica	6
	Asistencia respiratoria y apoyo de órganos adicional (p. ej., vasopresores, oxigenación por membrana extracorpórea [OMEC])	7
Fallecido	Muerte	8

Definición de gravedad de la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drugs Administration*) de Estados Unidos

Se sugiere que se use esta definición para los ensayos clínicos de fase III de vacunas contra la COVID-19 (111).

La COVID-19 grave se define como una infección por el SARS-CoV-2 confirmada virológicamente por cualquiera de los siguientes criterios:

- signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 por minuto, frecuencia cardíaca ≥ 125 por minuto, $SpO_2 \leq 93\%$ en aire ambiental a nivel del mar o $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg);
- insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de recibir oxigenoterapia de flujo alto, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u OMEC);
- evidencia de *shock* (PA sistólica < 90 mmHg, PA diastólica < 60 mmHg o la necesidad de recibir vasopresores);
- disfunción aguda renal, hepática o neurológica significativa;
- ingreso en una UCI;
- muerte.

A3.2 Criterios de inclusión sugeridos para casos y controles

A continuación se presentan criterios de inclusión sugeridos para los casos y controles que usan varios diseños de estudio.

Para los casos (de todos los diseños) y los controles del TND

- reúnen los criterios para haber recibido vacuna contra la COVID-19;
- han ingresado o acuden a un establecimiento de salud (servicios ambulatorios, hospitalarios o en sala de urgencias) por enfermedad aguda y satisfacen la definición de caso de reclutamiento;
- se han hecho pruebas para el SARS-CoV-2 con una prueba cuya sensibilidad es de $\geq 85\%$ y especificidad de $\geq 98\%$ respecto de las variantes circulantes en ese momento;
- si procede, pueden dar su consentimiento informado (o tienen un representante legal que pueda dar el consentimiento);
- la muestra se ha tomado dentro de un plazo de 10 días desde el inicio de los síntomas.

Controles de los establecimientos de salud

- reúnen los criterios para haber recibido vacuna contra la COVID-19;
- han ingresado o acuden a un establecimiento de salud por enfermedad no similar a la COVID-19:
 - algunos ejemplos incluyen a las personas hospitalizadas por enfermedades no respiratorias, como infección de las vías urinarias, infecciones de la piel o de tejidos blandos, traumatismo, intervención quirúrgica, servicios obstétricos;
- no han tenido ninguna prueba positiva del SARS-CoV-2 durante la enfermedad en curso;
- si procede, pueden dar su consentimiento informado (o tienen un representante legal que pueda dar el consentimiento).

A3.3 Posibles criterios de exclusión

A continuación se presentan posibles criterios de exclusión. Algunos de estos criterios ayudan a reducir algunos sesgos, pero también pueden introducir otros sesgos si se excluye a demasiadas personas que satisfacen la definición de caso presunto. Se puede decidir excluir a algunas personas *a priori*; en otras ocasiones se puede decidir realizar un análisis de sensibilidad utilizando diversos criterios para evaluar su influencia en los resultados.

- Las personas que no dan su consentimiento para ser entrevistadas por el personal de la encuesta, se niegan a ser entrevistadas o no pueden hacerlo, o las que no tienen cuidadores (si los requisitos locales exigen obtener consentimiento).
- Las personas que no forman parte de ningún grupo destinatario para las vacunas contra la COVID-19 (p. ej., su edad está fuera del rango etario).
- Si los pacientes tienen alguna contraindicación respecto de la obtención de muestras, estas no se pueden obtener, o si sus resultados de las pruebas no están disponibles.
- Los pacientes que podrían no ser representativos de la población de origen (p. ej., pacientes que fueron transferidos de un establecimiento externo).
- Los pacientes que se vacunaron con su primera dosis dentro de un plazo de 14 días desde el inicio de los síntomas (se excluyen del análisis primario, pero podrían incluirse en los análisis secundarios).
- Los pacientes que se vacunaron con su segunda dosis dentro de un plazo de 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas (se excluyen del análisis primario, pero podrían incluirse en los análisis secundarios).

Anexo 4: Elementos de notificación

Lista de verificación de STROBE (106) y elementos adicionales recomendados para la notificación de los resultados de los estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
TÍTULO Y RESUMEN			
Título/resumen	1	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.	<ul style="list-style-type: none"> Especifique el diseño del estudio (p. ej., casos y controles, TND o cohortes).
		Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.	<ul style="list-style-type: none"> Notifique tipo de vacuna(s), desenlace, grupos destinatarios de la vacuna evaluados, ubicación del estudio, EV e IC del 95%.
INTRODUCCIÓN			
Antecedentes/fundamento	2	Explique los antecedentes y el fundamento científicos de la investigación que se informa.	<ul style="list-style-type: none"> Mencione los resultados de la eficacia obtenidos en el ensayo clínico crucial que llevaron a su inclusión en la lista de uso en emergencias o en la autorización para uso en emergencias, o el otorgamiento de la licencia a la vacuna estudiada. Describa los productos vacunales específicos en uso, el momento de la introducción, los grupos poblacionales destinatarios y la cobertura, las medidas de intervenciones no farmacológicas establecidas en la zona del estudio. Describa las características epidemiológicas de la COVID-19 existentes antes del período del estudio y después de este, incluida la seroprevalencia de referencia en la población destinataria si se conoce, la actividad de la enfermedad y las variantes predominantes durante el estudio.
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.	<ul style="list-style-type: none"> ¿Se realizó el estudio para proporcionar estimaciones de la EV a nivel local/subpoblacional o para subsanar la laguna mundial de la evidencia en los datos de la EV?
MÉTODOS			
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.	<ul style="list-style-type: none"> TND, casos y controles tradicional, cohortes, otro tipo.

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
Entorno	5	<p>Describa el entorno, los lugares y las fechas pertinentes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Describa el entorno del reclutamiento (p. ej., vigilancia de la IRAG, pacientes hospitalizados), la ubicación o la región. • Describa la incidencia de la COVID-19 en el momento del estudio, las vacunas en uso, las fechas de introducción y momento del despliegue en los grupos destinatarios, las medidas de intervenciones no farmacológicas establecidas y las variantes comunes del SARS-CoV-2 en circulación. • Indique el período durante el cual se recopilaron los datos.
Participantes	6	<p>Estudio de cohortes: proporcione los criterios de participación, así como las fuentes y los métodos de selección de los participantes. Describa los métodos de seguimiento. Estudio de casos y controles: proporcione los criterios de participación, así como las fuentes y los métodos de constatación de casos y la selección de controles. Indique las razones para la elección de casos y controles.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indique la definición específica de caso clínico utilizada para el reclutamiento. • Indique la definición utilizada de la gravedad • Describa la población que reúne los criterios del estudio en cuanto a la edad y a los grupos destinatarios de la vacunación (p. ej., trabajadores de salud, trastornos médicos crónicos), y los criterios de exclusión.
VARIABLES	7	<p>Defina claramente todos los desenlaces, exposiciones, factores predictivos, posibles factores de confusión y modificadores de efecto. Si procede, proporcione los criterios de diagnóstico.</p>	<p><i>Variables de la vacuna contra la COVID-19</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indique la definición de estado de vacunación, incluidas las exclusiones basadas en el momento de la vacunación (p. ej., recibo de la vacuna < 14 días desde el inicio de la enfermedad) y las personas vacunadas plenamente frente a las vacunadas parcialmente, intervalo de la dosis <p><i>Desenlaces de la COVID-19</i></p>

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
			<ul style="list-style-type: none"> • Indique la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica usada; si es una prueba rápida de antígenos, proporcione el nombre del antígeno objetivo. • Indique si el desenlace de la COVID-19 se conoció antes o después del reclutamiento. • Explique cómo las posibles reacciones a la vacuna se manejaron en los estudios de TND (p. ej., exclusión de las personas vacunadas recientemente que se han sometido a pruebas para detectar una posible reacción febril a la vacuna). <p><i>Covariables</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indique las covariables valoradas respecto de la confusión y si se ajustaron y cómo se ajustaron. • Indique los puntos de corte utilizados para las variables continuas que se categorizan (p. ej., grupos etarios). • Proporcione la lista de trastornos incluidos como de “alto riesgo”. • Proporcione la unidad de tiempo si se hacen ajustes respecto del tiempo de calendario. • Describa cómo se definió la infección previa por el virus causante de la COVID-19.
Fuentes de datos/medida	8	<p>Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).</p> <p>Si hubiera más de un grupo, describa la comparabilidad de los métodos de valoración.</p>	<p><i>Vacuna contra la COVID-19</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Notifique la fuente de datos de vacunación (p. ej., tarjeta de vacunación, expediente médico, registro, informe del proveedor, informe del paciente o alguna combinación de estos) • Enumere el tipo y la marca de la vacuna (número de lote, si lo hay) • Notifique el esquema de vacunación recomendado (número de dosis e intervalo entre las dosis) <p><i>Desenlaces de la COVID-19</i></p>

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
			<ul style="list-style-type: none"> • Indique los procedimientos de la toma de muestras de las vías respiratorias y la prueba de RT-PCR, incluya el tipo de muestras tomadas de las vías respiratorias (p. ej., nasal, nasofaríngea), el tipo de hisopo usado (p. ej., flocado), medio de transporte (p. ej., medio de transporte universal, o notifique si se usaron hisopados secos) y el intervalo máximo entre el inicio y la recogida de hisopados • Indique el número máximo de días previos al reclutamiento que se aplicó para considerar aceptable una prueba positiva de COVID-19; ¿se reclutó a sujetos con enfermedad clínica compatible sin confirmación por laboratorio?
Sesgos	9	Describa todas las medidas adoptadas para subsanar las posibles fuentes de sesgo.	<ul style="list-style-type: none"> • Indique si se evaluaron la infección por el virus causante de la COVID-19 previa y el riesgo de exposición a la COVID-19 (p. ej., uso de mascarilla) y cómo se manejaron.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se determinó el tamaño del estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste el cálculo del tamaño de la muestra respecto de la incidencia prevista de COVID-19 y la EV estimada a partir del ensayo clínico.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, describa qué grupos se eligieron y por qué.	<ul style="list-style-type: none"> • Indique los puntos de corte específicos utilizados para las variables continuas que se categorizan (p. ej., grupos etarios). • Proporcione la unidad de tiempo si se hacen ajustes respecto del tiempo de calendario.

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
Métodos estadísticos	12	Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión.	<ul style="list-style-type: none"> • Describa el método específico de regresión usado (p. ej., regresión logística) y la metodología de los límites de confianza. • Indique los períodos respecto de los cuales se analizaron datos y si la COVID-19 estaba circulando a lo largo de ese tiempo. • Especifique toda variable de emparejamiento (p. ej., tiempo) y si el modelo de regresión tiene en cuenta el apareamiento. • Especifique cómo se valoraron las covariables para inclusión en el modelo y cómo se incluyeron las covariables finales. • Describa cómo las personas vacunadas parcialmente se manejaron en el análisis (p.ej., una dosis). • Describa la forma en que se agruparon los datos si se recopilaron de sitios múltiples y la forma en que se calculó la medida de heterogeneidad.
Métodos estadísticos	11	Describa todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.	<ul style="list-style-type: none"> • Describa todos los análisis de los subgrupos (p. ej., grupos etarios, trastornos crónicos, trabajadores de salud). • Describa las interacciones valoradas (p. ej., infección por el virus causante de la COVID-19 previa).
		Explique el tratamiento de los datos faltantes.	<ul style="list-style-type: none"> • Indique si se utilizó un análisis de caso completo o si se imputaron datos faltantes. • Indique el paquete usado para la imputación (p. ej., ICE en Stata)
		Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontaron las pérdidas en el seguimiento. Estudio de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles.	<ul style="list-style-type: none"> • En estudios de casos y controles, si se reclutó más de un grupo de control, explique la justificación

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
		Describa los análisis de sensibilidad.	<ul style="list-style-type: none"> Por ejemplo, exclusión de los informes verbales sobre la vacunación; limitación a la prueba positiva dentro de las primeras 72 horas a partir del reclutamiento; limitación a la PCR+ solamente (si se incluyen pruebas rápidas de antígenos).
Otros			<ul style="list-style-type: none"> Indique si el protocolo del estudio o los datos del estudio están al alcance del público y dónde se encuentran.
RESULTADOS			
Participantes	13	a) Notifique los números de participantes en cada etapa del estudio (p. ej., número de participantes elegibles, analizados determinar su elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, con seguimiento completo y analizados).	
		b) Proporcione las razones de la no participación en cada etapa.	
		c) Considere la posibilidad de usar un diagrama de flujo.	
Datos descriptivos	14	a) Proporcione las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) e información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.	<ul style="list-style-type: none"> Describa el porcentaje de cada vacuna contra la COVID-19 usada en la población del estudio. Notifique el número de participantes que recibieron solo una dosis del esquema de dos dosis, y si se administraron vacunas diferentes en cada dosis. Describa la seroprevalencia de la población del estudio, si la hay.
		b) Indique el número de participantes con datos faltantes en cada variable de interés.	
		c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total).	

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
Datos relativos al desenlace	15	<p>Estudio de cohortes: notifique el número de eventos de desenlace o indicadores descriptivos a lo largo del tiempo.</p> <p>Estudio de casos y controles: notifique el número de participantes en cada categoría de exposición o indicadores descriptivos de la exposición.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Describa el número/porcentaje de pruebas que fueron de PCR, de prueba rápida de antígenos, de otro tipo. • Proporcione información genómica de la COVID-19 en los fracasos de las vacunas, si la hay; en particular las variantes de interés.
Resultados principales	16	<p>a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., IC del 95%); especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indique la EV ajustada y el IC del 95% por tipo de vacuna. • Indique la EV ajustada y el IC del 95% respecto de los grupos destinatarios por separado, si el poder es suficiente. • Indique las estadísticas de heterogeneidad respecto de los datos agrupados.
		<p>b) Notifique los límites de los intervalos si categoriza variables continuas.</p>	
		<p>c) Si fuera pertinente, considere la posibilidad de convertir las estimaciones del riesgo relativo en estimaciones del riesgo absoluto para un período significativo.</p>	
Otros análisis	17	<p>Notifique otros análisis efectuados, p. ej., de subgrupos e interacciones, y de sensibilidad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indique la EV estratificada por edad y las estimaciones del IC del 95% por separado. • Notifique por separado la EV y el IC del 95% de las personas que han recibido una dosis, dos dosis y al menos una dosis de las vacunas contra la COVID-19. • Notifique por separado la EV y el IC del 95% por variante del SARS-CoV-2 si el poder es suficiente.
DISCUSIÓN			
Resultados clave	18	<p>Resuma los resultados clave respecto de los objetivos del estudio.</p>	
Limitaciones	19	<p>Examine las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examine específicamente los posibles sesgos que afectan a los estudios de la EV contra la COVID-19, incluidos el sesgo de búsqueda de atención de salud, el de clasificación errónea y el de diagnóstico.

Sección/tema	Punto	STROBE	Estudios sobre la efectividad de las vacunas contra la COVID-19
Interpretación	20	Proporcione una interpretación general prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia pertinente.	<ul style="list-style-type: none"> • Explique las posibles diferencias de la EV del estudio respecto de la eficacia en ensayos clínicos pertinentes (p. ej., diferente grupo destinatario, diferente desenlace, factores del sistema de inmunización).
Posibilidad de generalizar	21	Examine la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa) del estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Fue la seroprevalencia de referencia diferente respecto de otros entornos? • ¿Se encontró una variante del virus predominante en otros entornos?
OTRA INFORMACIÓN			
Financiamiento	22	Especifique el financiamiento y el papel de los patrocinadores del presente estudio y, si procede, del estudio original en que se basa el presente artículo.	

Nota: Cuadro modificado a partir del trabajo inédito del grupo de trabajo de la OMS sobre las normas de notificación de los estudios observacionales relativos a la efectividad de la vacuna contra la influenza, 2017.

OPS-W/FPL/IM/COVID-19/21-0028

© Organización Panamericana de la Salud, 2021. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).