



Evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en Chile

Chile

8 de abril 2022

ACRÓNIMOS

AAN	Amplificación de ácidos nucleicos
EV	Efectividad vacunal
IRAG	Infección respiratoria aguda grave
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CNI	Centro Nacional de Influenza
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
IC95%	Intervalo de confianza a 95%
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds ratio
PNI	Programa Nacional de Inmunizaciones
PCI	Prevención y control de la infección
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
REVELAC-i	Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza
SARS-CoV-2	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2

Informe elaborado y revisado por

María Fernanda Olivares Barraza, Encargado de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, departamento de epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

Iván Ríos Orellana, jefe oficina de vigilancia de enfermedades transmisibles, departamento de epidemiología, ministerio de salud de Chile

Natalia Vergara Mallegas, estadístico, equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, departamento de epidemiología, ministerio de salud de Chile

Cecilia Gonzalez Caro, jefa de departamento de inmunizaciones, división de prevención y control de enfermedades, subsecretaría de salud pública, Ministerio de Salud de Chile.

Iván Brstilo Cerda, profesional del departamento de inmunizaciones, división de prevención y control de enfermedades, subsecretaría de salud pública, Ministerio de Salud de Chile.

Rodrigo Fasce Pineda, jefe subdepartamento de enfermedades virales, departamento de laboratorio biomédico, instituto de salud pública de Chile

Paula Rodriguez Ferrari, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, Apoyo OPS para departamento de epidemiología, Ministerio de salud de Chile

Viviana Sotomayor Proschle, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, departamento de epidemiología, Ministerio de salud de Chile

En colaboración con el equipo REVELAC de la Organización Panamericana de la Salud

Francisco Nogareda Moreno

Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS – Washington DC

Alba María Roper

Asesora Regional de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS – Washington DC

Paula Couto

Unidad de Vigilancia de Influenza de la OPS – Washington DC

Contenidos

1. ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVOS.....	7
1.1. OBJETIVO PRINCIPAL	7
1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	8
2. MÉTODOS	8
2.1. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN	8
2.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	9
2.3. PERÍODO DE EVALUACIÓN	9
2.4. VARIABLE DE RESULTADO	9
2.5. DEFINICIONES.....	9
2.5.1. <i>Paciente hospitalizado</i>	9
2.5.2. <i>Paciente con IRAG</i>	9
2.5.3. <i>Paciente con IRAG confirmado con la COVID-19 (casos)</i>	10
2.5.4. <i>Paciente con IRAG con test negativo para SARS-CoV-2 (controles)</i>	10
2.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	10
2.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
2.8. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES CON IRAG	11
2.9. DIAGNÓSTICO DE SARS-CoV-2	11
2.10. EXPOSICIÓN (VACUNACIÓN CONTRA COVID-19).....	12
2.10.1. <i>Definición del estado de vacunación</i>	12
2.10.2. <i>Vacunación contra COVID-19</i>	12
2.11. ANÁLISIS DE DATOS.....	12
3. CONSIDERACIONES ÉTICAS	13
4. RESULTADOS	14
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	14
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	14
4.3. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD	20
5. DISCUSION	24
6. AUTORIA Y COLABORADORES	25

7.	AGRADECIMIENTOS.....	26
8.	REFERENCIAS	26

1. ANTECEDENTES

La inmunización contra la COVID-19 se considera una intervención de salud pública esencial para controlar la epidemia junto con otras medidas sociales y de salud pública. Las vacunas contra la COVID-19 pueden desempeñar un papel clave en la reducción de la mortalidad, de la morbilidad severa debida a la COVID-19 y de la propagación de SARS-CoV-2. A marzo del 2021, 15 vacunas contra COVID-19 han sido autorizadas por agencias reguladoras para su uso en América Latina y el Caribe. Los 51 países y territorios de la Región han iniciado la vacunación*.

La evaluación de la efectividad de la vacuna en sus condiciones operativas de aplicación es fundamental para orientar las decisiones y evaluar el impacto del programa de inmunización en su conjunto. Los estudios post autorización (estudios en fase IV) son estudios observacionales que permiten responder a preguntas sobre la efectividad que no han sido respondidas en los ensayos clínicos tales como evaluar la efectividad de las vacunas cuando se aplica a grupos de vacunación, zonas geográficas o sub grupos de población diferentes a los utilizados en las fases de investigación clínica previas a la autorización. Los estudios de efectividad permiten evaluar la protección que confieren las vacunas para diferentes niveles de gravedad de la enfermedad, para diferentes intervalos entre las dosis, para la vacunación incompleta y para conocer la duración de la protección a largo plazo. Además, las evaluaciones de efectividad permiten entender los efectos de la vacuna para evitar infecciones, la modificación del cuadro clínico, produciendo cuadros de menor gravedad, o la reducción de la transmisibilidad.

La Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza y COVID-19 (REVELAC-i)[†] de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) tiene como objetivo evaluar la efectividad de las vacunas contra influenza y para COVID-19 a través de la red centinela de vigilancia de infecciones respiratorias agudas grave (IRAG). Chile, junto con otros países han venido participando en las evaluaciones de efectividad y contribuyendo con sus datos a obtener estimados regionales. En Chile a través del Departamento de Epidemiología y Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de Chile, se ha desarrollado y adaptado un protocolo nacional para poder evaluar y monitorear la efectividad de las vacunas contra COVID-19 siguiendo la metodología propuesta en el proyecto REVELAC.

* https://ais.paho.org/jmm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp

† <https://www.paho.org/es/red-para-evaluacion-efectividad-vacuna-latino-america-caribe-influenza-revelac-i>

En Chile, la vacunación contra COVID-19 inició el 24 diciembre 2020 en personal de salud, residentes y funcionarios ELEAM y SENAME, y el 3 de febrero 2021 en población general comenzando con los mayores de 85 años. Se han autorizado un total de 7 vacunas para el uso en emergencia en Chile por el Instituto de Salud Pública de Chile:

Vacuna	Laboratorio	Fecha de aprobación
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	16-12-2020
CoronaVac	Sinovac	21-01-2021
AZD1222	Oxford-AstraZeneca	27-01-2021
Ad5-nCoV	CanSino	07-04-2021
Ad26.COV2.S	Janssen (Johnson & Johnson)	10-06-2021
GAM-COVID-VAC (Sputnik V)	Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya	21-07-2021
Spikevax	Moderna	02-02-2022

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile. Vacunas Covid-19. Disponible en <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/>

Los grupos prioritarios de vacunación están definidos según el Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19 en Chile, disponible en <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informacion-tecnica-vacunas-covid-19/>

Este informe presenta los resultados obtenidos de la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en Chile utilizando la red de vigilancia centinela de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG). Los resultados que se presentan en este informe provienen de los datos proporcionados por esta red para el periodo de enero a diciembre de 2021.

OBJETIVOS

1.1. Objetivo principal

Estimar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en prevenir IRAG por SARS-CoV-2 (confirmado en laboratorio) en grupos blanco de vacunación que son hospitalizados en hospitales centinela de la vigilancia de IRAG en Chile.

1.2. Objetivos secundarios

- Estimar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 (total y por tipo de vacuna) en prevenir IRAG por SARS-CoV-2 (confirmado en laboratorio) en grupos blanco de vacunación que son hospitalizados en centros centinela de la vigilancia de IRAG en Chile.

Se obtuvieron estimados de efectividad de las vacunas por:

- Tipo de vacuna
- Número de dosis de vacuna recibida (vacunación parcial, al menos una dosis sin refuerzo, vacunación completa sin refuerzo y vacunación completa con refuerzo)
- Grupo de edad
- Variante predominante de SARS-CoV-2 (Lambda y Gamma entre la semana epidemiológica 1 a la 35 y Delta entre la semana 36 a la 52 del año 2021)[‡]

2. MÉTODOS

2.1. Diseño de la evaluación

Estudio observacional de casos y controles de prueba negativa (*test-negative design*) en la red de hospitales centinela para la vigilancia de IRAG.

Los centros centinela que participaron en la evaluación fueron:

1. Hospital Dr. Ernesto Torres Galdamez (Iquique)
2. Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
3. Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
4. Hospital Militar de Santiago (Santiago)
5. Hospital San Juan de Dios (Santiago)
6. Hospital de Puerto Montt
7. Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Magallanes)
8. Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)

[‡] <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>

9. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)

Se agregaron los datos aportados por cada hospital centinela para obtener estimaciones a nivel nacional y estratificados según los objetivos definidos. Los datos de Chile serán compartidos con la OPS para realizar análisis y obtener estimados de efectividad regional dentro del marco del proyecto REVELAC.

2.2. Población de estudio

Cualquier individuo incluido en los grupos blanco para la vacunación y que no presenta ninguna contraindicación para la vacunación contra la COVID-19 y es hospitalizado por IRAG en un hospital o servicio de la red de hospitales centinela para la vigilancia de IRAG.

2.3. Período de evaluación

El periodo de evaluación comprende desde enero a diciembre de 2021. El reclutamiento de los pacientes IRAG para la evaluación de la efectividad se inició a partir del inicio de la vacunación contra la COVID-19. Se incluyeron en la evaluación los pacientes hospitalizados por IRAG, de acuerdo con fecha de inicio de síntomas, en los que la vacunación contra COVID-19 se había iniciado en el momento de la hospitalización.

2.4. Variable de resultado

Pacientes hospitalizados con IRAG con una prueba molecular RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en el momento de la admisión o en los 14 días previos a la hospitalización.

2.5. Definiciones

2.5.1. *Paciente hospitalizado*

Paciente hospitalizado con IRAG en alguno de los nueve centros centinela participantes. Se considera hospitalización a una estancia hospitalaria mínima de 24 horas.

2.5.2. *Paciente con IRAG*

Un paciente con IRAG se definirá como una persona que haya presentado todos los siguientes criterios [2]:

- Historia de fiebre o medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- Y con tos,
- Y que requiera hospitalización

2.5.3. *Paciente con IRAG confirmado con la COVID-19 (casos)*

Un caso confirmado de la COVID-19 se define como un paciente que cumple con la definición de caso de IRAG y que presenta una muestra respiratoria con resultado positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el momento de la admisión. También se considerarán como casos, los pacientes hospitalizados con IRAG que tuvieron una prueba positiva mediante RT-PCR en los 14 días previos a la hospitalización.

Se excluyeron del análisis los pacientes IRAG con un resultado positivo para SARS-CoV-2 previo al inicio de los síntomas.

2.5.4. *Paciente con IRAG con test negativo para SARS-CoV-2 (controles)*

Un control se define como un paciente que cumple con la definición de caso de IRAG que presenta una muestra respiratoria con resultado negativo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en momento de la admisión. Los controles no deben haber tenido un resultado positivo para SARS-CoV-2 en los 14 días previos a la hospitalización.

Un control puede haber tenido muestra positiva para otros virus respiratorios.

Sólo fueron considerados los casos y controles en los que se les tomó una muestra respiratoria en los 10 días tras el inicio de los primeros síntomas (ver protocolo nacional REVELAC Chile)

2.6. Criterios de inclusión

Un paciente con IRAG es elegible para la evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 si:

- Cumple con la definición de caso de IRAG (ver [apartado 2.5.2.](#))
- Ha sido hospitalizado durante al menos 24 horas en alguno de los hospitales participantes
- El paciente es elegible para la vacunación y la vacunación ha comenzado en el grupo o subgrupo al que pertenece el paciente
- Se le tomó muestra respiratoria en el marco de la vigilancia de IRAG
- Se tomó la muestra con un máximo de 10 días tras el inicio de síntomas

2.7. Criterios de exclusión

Un paciente será excluido de la evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 si:

- Tiene una contraindicación para recibir la vacuna contra la COVID-19 o tiene una contraindicación o dificultad para la toma de muestra respiratoria

- Ha tenido una hospitalización en los 14 días previos a su ingreso por IRAG, incluido los traslados hospitalarios
- El paciente ha iniciado síntomas después de haber sido hospitalizado
- No se puede determinar su estado de vacunación

2.8. Reclutamiento de pacientes con IRAG

Los pacientes con IRAG fueron identificados de forma retrospectiva a través de los registros de la vigilancia centinela. Además, se realizó una búsqueda activa diaria de pacientes admitidos con síntomas respiratorios en las varias unidades y servicios participantes para identificar los pacientes que cumplieran con la definición de caso de IRAG y sean elegibles para la evaluación según los criterios de inclusión y exclusión.

Solo se consideraron para la evaluación los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y no cumplieran con ningún criterio de exclusión.

Para cada paciente con IRAG incluido en la evaluación, se recolectó información de las características del paciente, datos clínicos, datos de laboratorio y antecedentes de vacunación basándose en las variables de las fichas nacionales de vigilancia de IRAG.

2.9. Diagnóstico de SARS-CoV-2

Las muestras de pacientes con IRAG se analizaron como parte de la vigilancia de IRAG mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (RT-PCR). No se consideraron las pruebas realizadas mediante test rápido de antígeno.

Además, en algunas muestras positivas para SARS-CoV-2 que cumplieran criterios virológicos, se realizó la secuenciación genómica para determinar la variante. Debido al pequeño número de secuenciaciones disponibles en pacientes con IRAG, se utilizaron datos de la vigilancia nacional genómica para determinar las variantes circulantes en Chile y obtener estimados de efectividad frente a estas variantes.

Los periodos de circulación de las variantes de SARS-CoV-2 según los datos de vigilancia genómica de Chile son: semanas 1 – 35: Gamma y Lambda; semana 36-53: Delta

2.10. Exposición (vacunación contra COVID-19)

2.10.1. Definición del estado de vacunación

- Una vacunación parcial se refiere a un individuo que haya recibido una sola dosis de la vacuna (en vacunas que requieren dos dosis) al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Una vacunación con al menos una dosis se refiere a los individuos que recibieron una dosis o dos dosis de vacuna al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Una vacunación completa sin refuerzo se referirá a un individuo que haya recibido una dosis de la vacuna (para vacunas que requieren solo una dosis) o dos dosis (para vacunas que requieren dos dosis) al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Una vacunación completa con refuerzo corresponde a un individuo que haya recibido una dosis de la vacuna (para vacunas que requieren solo una dosis) o dos dosis (para vacunas que requieren dos dosis) y que haya recibido una dosis de refuerzo al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Un individuo se consideró no vacunado si no ha recibido ninguna dosis de la vacuna, o si recibió la vacuna tras el inicio de los síntomas.

Los pacientes que recibieron una dosis de vacuna entre 0 y 14 días del inicio de los síntomas se excluyeron del análisis.

2.10.2. Vacunación contra COVID-19

Se recuperó el estado de vacunación junto con el tipo de vacuna y las fechas de vacunación para cada una de las dosis a partir de los registros nominales de vacunación electrónicos disponibles en el Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI) del Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile. Sólo se consideró los estados de vacunación mediante prueba documentada (no verbal).

2.11. Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de los casos y controles según sus características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y los antecedentes de vacunación contra la COVID-19. Se midió la asociación entre las características para los casos y controles mediante pruebas de Chi-cuadrado, exacta de Fisher, prueba-t o prueba Mann-Whitney (según el tipo de variable y su distribución).

Se calculó la efectividad vacunal para la vacunación completa sin refuerzo, vacunación completa con refuerzo, para la vacunación parcial y vacunación con al menos una dosis, para cada una de las vacunas administradas en Chile y que se encuentren ingresados a la vigilancia centinela IRAG.

La efectividad de la vacuna cruda se calculó comparando la odds de vacunación entre los casos y la odds de vacunación entre los controles. Para el cálculo, se utilizó la siguiente fórmula:

$$EV = (1 - OR) \times 100$$

Se realizó un análisis estratificado para identificar factores de confusión y modificadores de efecto. El modelo de análisis multivariable se ajustó por las variables que se han identificado como potenciales factores de confusión en el análisis estratificado, además de considerar otras variables relevantes con interacciones (edad, mes de inicio de síntomas, condiciones preexistentes).

Se realizó un análisis específico respecto a los datos obtenidos de la vigilancia centinela IRAG en Chile agrupado para todas las vacunas (sin discriminar por tipo), estado de vacunación (parcial, al menos una dosis, completa y completa con refuerzo), por grupo de edad y por variante de SARS-CoV-2 en circulación.

El análisis de los datos se realizó mediante STATA/SE 14.2 para Windows (StataCorp LLC),

3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta evaluación es observacional y basada en datos recolectados en el marco de la vigilancia para la evaluación del programa de inmunización contra la COVID-19. El Comité de Ética de la OPS (PAHOERC) consideró que esta evaluación está exenta de revisión[§]. La participación en la evaluación se enmarca en la vigilancia centinela IRAG de acuerdo con los requerimientos éticos aplicables en Chile, incluyendo los requerimientos sujetos a privacidad, confidencialidad y las guías de principios de la Declaración de Helsinki.

Todos los datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio relacionados con cada paciente al igual que las muestras recolectadas fueron registradas en la base de datos de la evaluación sin identificadores personales y usando códigos únicos propios del proyecto con el fin de asegurar la confidencialidad de los pacientes.

[§] https://www.paho.org/sites/default/files/revelac-pahoercexempt_e_0.pdf

4. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo

Un total de 9714 pacientes IRAG fueron admitidos en los centros centinela que participan en la evaluación entre 1° de enero y 31 diciembre de 2021. Para la evaluación de la efectividad de la vacuna COVID-19, se excluyeron 2780 pacientes IRAG en los que la vacunación no se había iniciado en el momento de su ingreso hospitalario, 315 pacientes a los que se tomó una muestra respiratoria posterior a 10 días tras el inicio de síntomas y 3459 pacientes sin información sobre el estado de vacunación o información de laboratorio. La población de estudio para la evaluación fue de 3160 pacientes, de los cuales 2181 pacientes fueron casos (prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva) y 979 pacientes fueron controles (prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa). El 55% de los casos (1205/2181) y el 80% de los controles (779/979) fueron vacunados. La figura 1 muestra el flujograma de la población de estudio.

4.2. Características de los pacientes

La tabla 1 muestra la comparación de casos y controles y vacunados y no vacunados por las variables de sexo, grupo de edad, días entre inicio de síntomas y toma de muestra, presencia de al menos una condición preexistente, embarazo, trabajador del área de salud y tabaquismo.

Se observan diferencias estadísticamente significativas (p valor < 0.05) entre casos y controles según la edad, tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y la toma de la muestra, presencia de al menos una condición preexistente y tabaquismo. En cuanto a los vacunados y no vacunados, se observaron diferencias significativas (p valor < 0.05) en función de la edad, tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y la toma de la muestra, presencia de al menos una condición preexistente, embarazo y tabaquismo.

En dicha tabla podemos observar que la mayor cantidad de casos y controles corresponden al sexo masculino, correspondiente a un 53% (n=1158) y 52% (n=510) respectivamente. En cuanto a grupo de edad, la edad mediana en los casos es de 63 años y 69 años para los controles. El grupo de edad predominante tanto para casos como para controles es el grupo de edad de 60 y más años, donde alcanza a un 60% (n=1318) en los casos y un 67% (n=661) en los controles. El grupo de edad que continúa en predominancia es el de 40 a 59 años, con el 30% de los casos (n=652) y el 18% (n=176) de los controles (figura 2). Al revisar los días entre el inicio de síntomas y la toma de muestra se observa que la mediana del tiempo en días corresponde a 4 días en los casos y 3 días en los controles. En los casos, la mayor cantidad de individuos presentaron entre 6 a 10 días entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de

toma muestra (35%, n=769), seguidos cercanamente por el grupo de 3 a 5 días entre dichas fechas (34%, n=752). Respecto a los controles, la situación se revierte, siendo más predominante el grupo de personas cuyos días entre el inicio de síntomas y toma de muestra se encuentran entre los 0 a 2 días con un 44% (n=433), seguidos por el grupo de 3 a 5 días con un 32% (n= 315).

Respecto a los factores de riesgo de las personas, se identificó que el 73,5% de los casos (n=1604) y el 82,3% de los controles (n= 806) poseen al menos una condición preexistente, un 1,5% (n= 32) de los casos y un 0,5% (n=5) de los controles son embarazadas, un 0,5% (n= 10) de los casos corresponden a trabajadores de la salud, mientras que no se presentan controles trabajadores de la salud y un 4,3% y 12,2% de los casos y controles poseen tabaquismo (n= 93 y 119 respectivamente).

Al realizar el análisis por vacunados y no vacunados, se observa que, por sexo, al igual que en los casos y controles, el mayor porcentaje corresponde al sexo masculino con un 52,8% en los vacunados y un 52,6% en los no vacunados (1048 y 620 pacientes respectivamente). La mediana de edad en las personas vacunadas es de 68 años, mientras que en los no vacunados es de 59 años. El grupo de edad predominante tanto para personas vacunadas como no vacunadas corresponde al grupo de 60 y más años con un 71,4% (n= 1471) en los vacunados y un 47,8% (n= 562) en los no vacunados (figura 3). Respecto a los días entre el inicio de síntomas y la toma de muestra, se observa que el 38,1% las personas vacunadas (n=752) tienen una diferencia entre dichas fechas de 0 a 2 días, mientras que, en las personas no vacunadas, el 35,5% (n= 417) inicia síntomas de 6 a 10 días antes de la toma de muestra.

En cuanto a los factores de riesgo, al ver las personas vacunadas se observa que un 82,6% (n= 1638) y un 65,6% (n= 772) en personas no vacunadas poseen al menos una condición preexistente, 0,5% (n=10) de los vacunados y 2,3% (n= 27) de los no vacunados son embarazadas, los trabajadores de salud corresponden al 0,4% (n= 9) y al 0,2% (n= 2) de los vacunados y no vacunados respectivamente, en cuanto a tabaquismo, el 7,6% (n= 150) de los vacunados y el 5,3 (n=62) de los no vacunados poseen tabaquismo.

En la figura 4 se muestra los casos y controles por semana epidemiológica de inicio de síntomas y las coberturas vacunales alcanzadas en Chile durante el año 2021. Se puede apreciar que los casos IRAG notificados en hospitales centinelas asociados a SARS-CoV-2 van en aumento en las primeras semanas del año 2021 hasta la semana 23, donde Chile alcanza una cobertura de vacunación de 60% en personas con una dosis y 50% en personas con esquema completo. A partir de dicha semana, la cantidad de casos ingresados a los hospitales de vigilancia centinela disminuye, mientras comienzan a subir los controles (casos IRAG con PCR negativa a SARS-CoV-2). Desde la semana epidemiológica 44 se observa nuevamente

un aumento de casos que continua hasta la SE 50, mientras que se continúa inmunizando personas con primeras, segundas y dosis de refuerzo.

Figura 1. Flujograma de los pacientes incluidos para la evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, enero a diciembre 2021

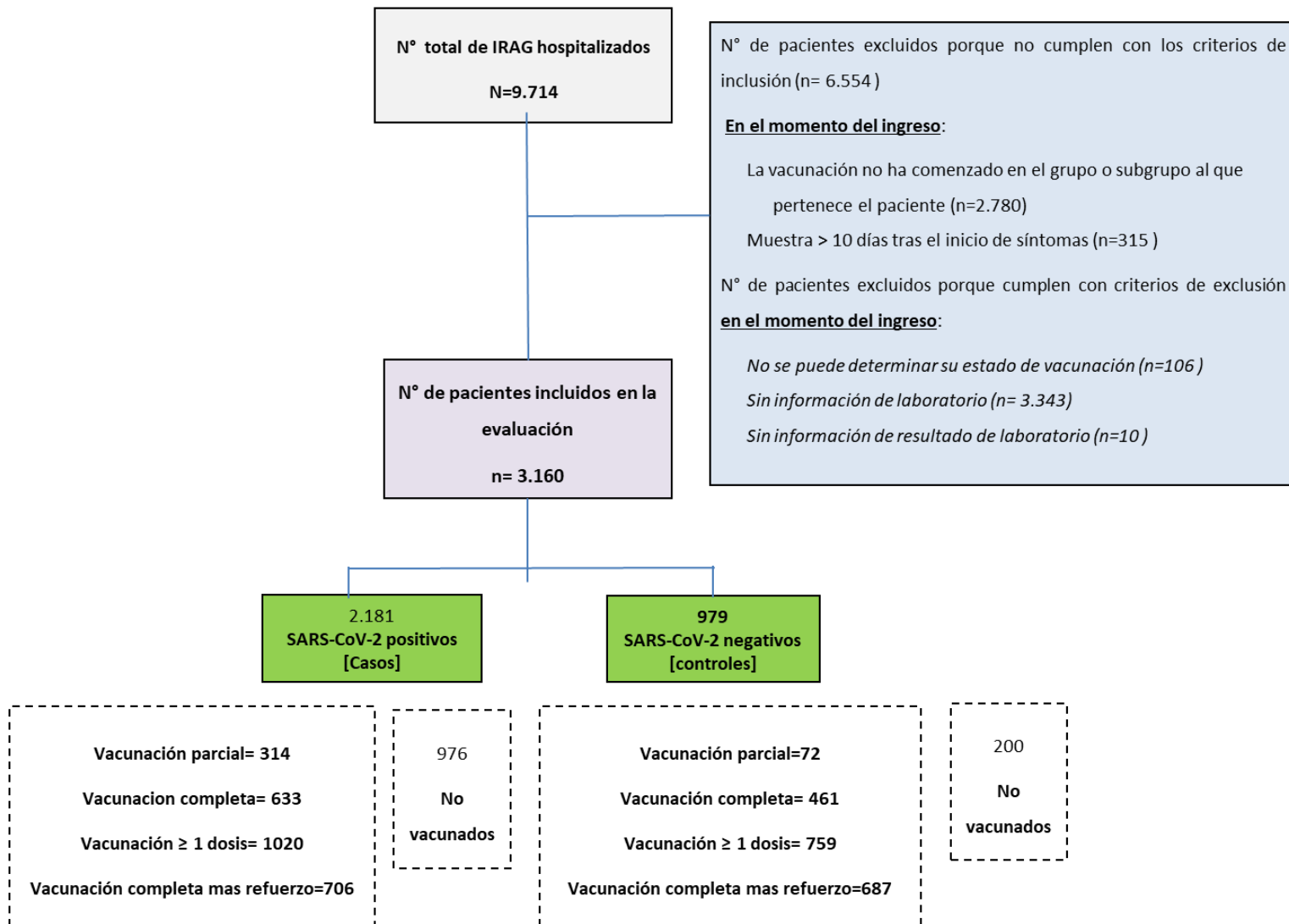


Tabla 1: Descripción de casos y controles. Evaluación efectividad vacunas contra COVID-19, REVELAC, Chile, enero a diciembre 2021. (n=3160).

Variable	Casos	Controles	p-valor	Vacunados	No vacunados	p-valor
	total n (%)	total n (%)		total n (%)	total n (%)	
Sexo						
Masculino	1158 (53,1)	510 (52,1)	p=0,60	1048 (52,8)	620 (52,7)	p=0,9
Femenino	1023 (46,9)	469 (47,9)		936 (47,2)	556 (47,3)	
Grupo de edad						
Edad mediana (p25-p75)	63 (52-74)	69 (54-80)	p<0,000	68 (58-79)	59 (46-69)	P=0,000
<17 años	5 (0,23)	43 (4,4)		10 (0,5)	38 (3,2)	
18 a 39 años	206 (9,4)	99 (10,1)		149 (7,5)	156 (13,3)	
40 a 59 años	652 (29,9)	176 (18)		408 (20,6)	420 (35,7)	
60 y mas	1318 (60,4)	661 (67,5)		1417 (71,4)	562 (47,8)	
Días entre inicio de síntomas y toma de muestra						
Mediana del tiempo en días (p25-p75)	4 (2-7)	3 (1-5)	P<0,000	3 (2-6)	4 (2-7)	P=0,000
0 a 2	660 (30)	433 (44)	p<0,000	752 (38,1)	341 (29,2)	P=0,001
3 a 5	752 (34,5)	315 (32,2)		649 (32,7)	418 (35,4)	
6 a 10	769 (35,3)	231 (23,6)		583 (29,4)	417 (35,5)	
≥ 1 condición pre-existente	1604 (73,5)	806 (82,3)	p<0,000	1638 (82,6)	772 (65,6)	P=0,000
Embarazo	32 (1,5)	5 (0,5)	P=0,04	10 (0,5)	27 (2,3)	P=0,000
Trabajador de la Salud	11 (0,5)	0	p=0,026	9 (0,5)	2 (0,2)	p=0,16
Tabaquismo	93 (4,3)	119 (12,2)	P=0,000	150 (7,6)	62 (5,3)	p=0,013

Figura 2: Distribución de casos y controles según edad. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, enero a diciembre 2021.

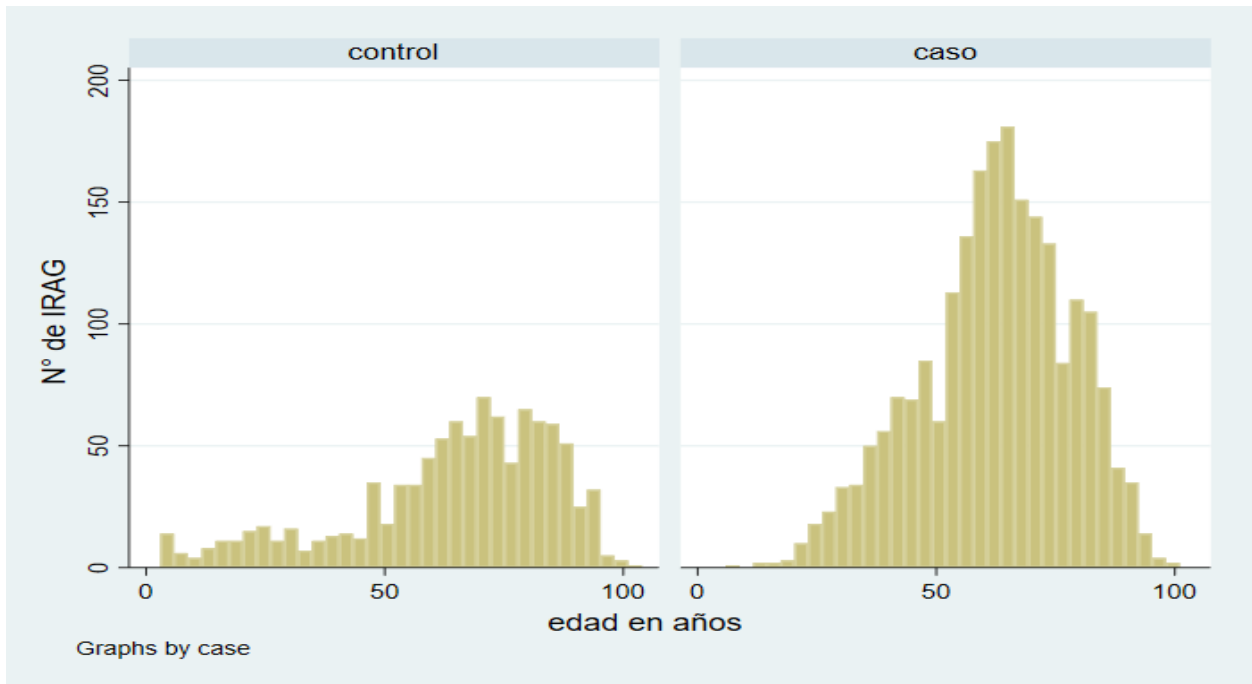


Figura 3: Distribución de personas vacunadas y no vacunadas según edad. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, enero a diciembre 2021.

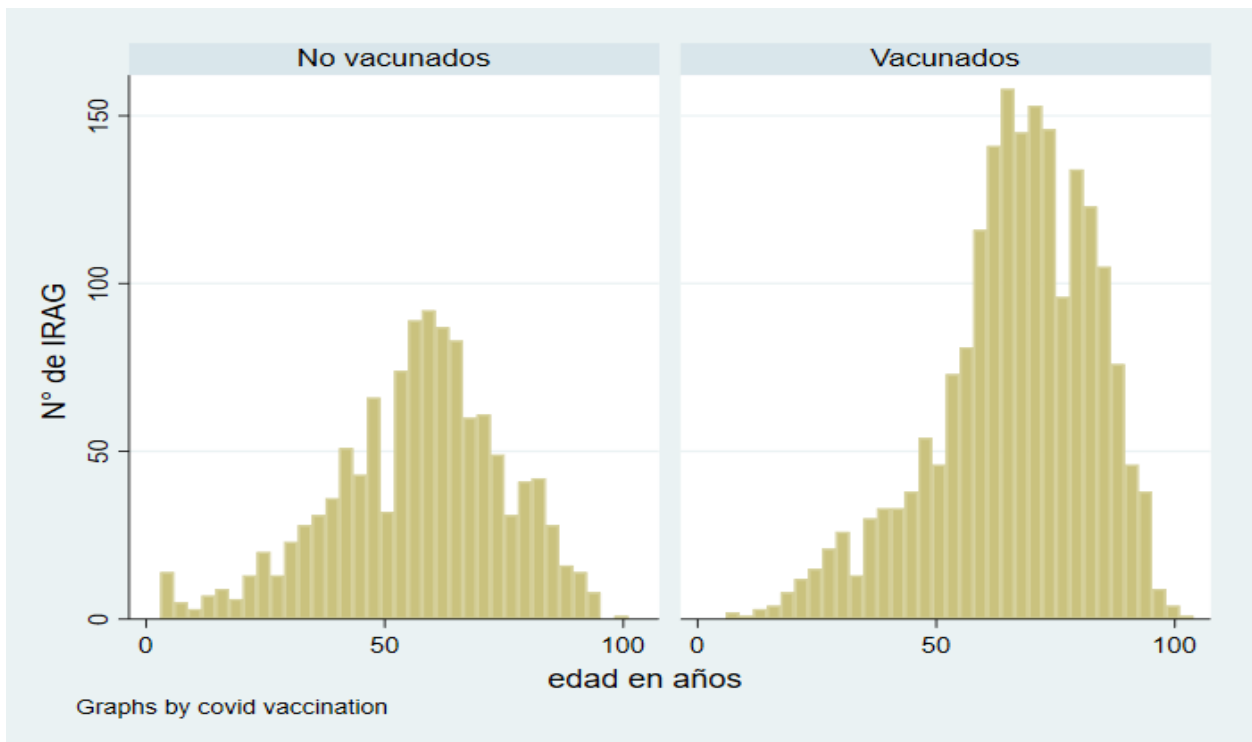
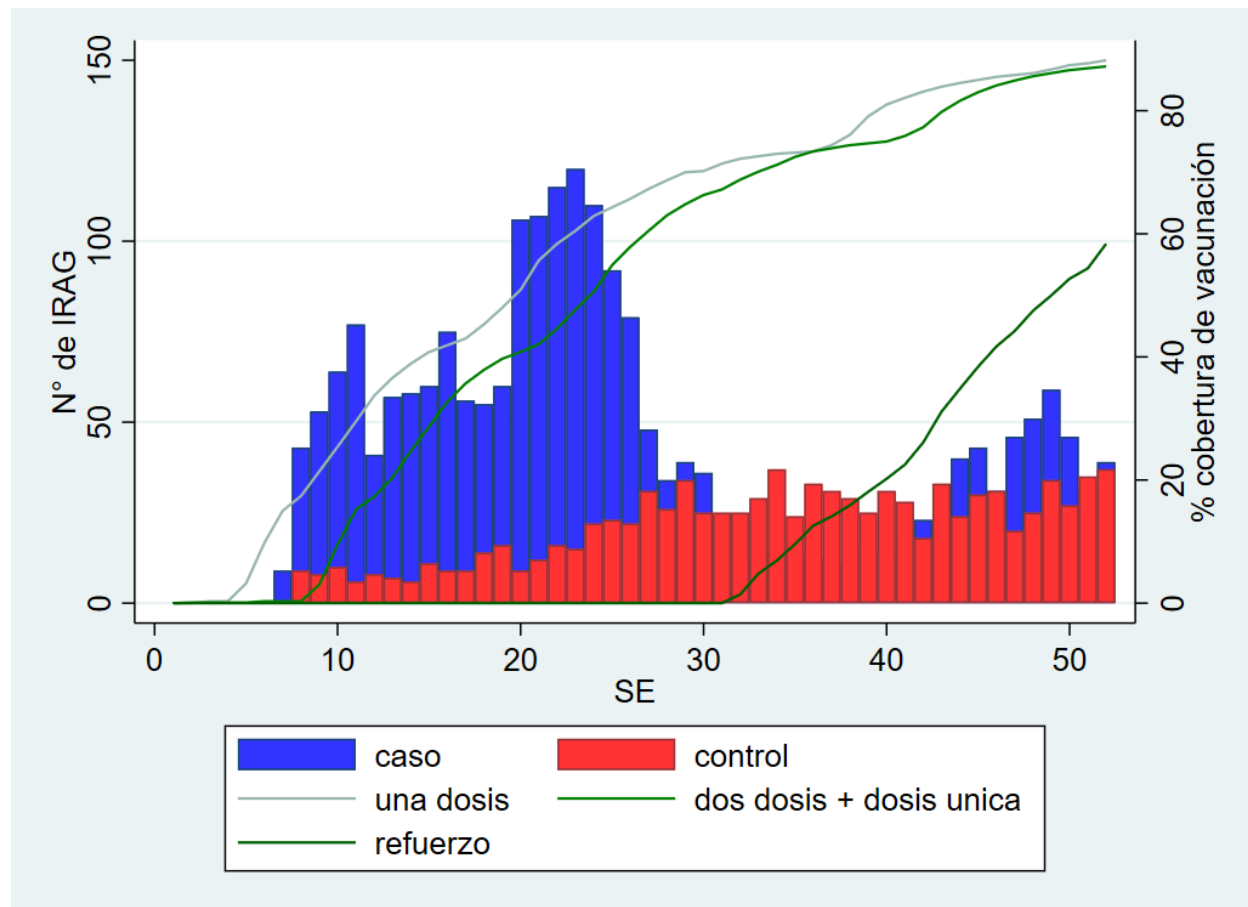


Figura 4: Distribución de casos y controles según semana epidemiológica de inicio de síntomas y coberturas vacunales. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, enero a diciembre 2021.



4.3. Análisis de la efectividad

Se ha estimado la efectividad de las vacunas frente a hospitalización por COVID-19 de forma agregada para todas las vacunas (sin discriminar por tipo de vacuna), por estado de vacunación (vacunación parcial, vacunación con al menos una dosis, vacunación completa sin refuerzo y completa con refuerzo) para cada vacunación con BNT162b2 del laboratorio Pfizer-BioNTech y CoronaVac del laboratorio Sinovac. Durante el estudio, no se evidenció una persona que haya ingresado a la vigilancia IRAG con otra vacuna que no sea las anteriormente mencionadas. Además, se realizó la estimación de efectividad por grupo de edad con y sin refuerzo, y por variante en circulación predominante. La tabla 2 muestra las estimaciones de efectividad por estado de vacunación, por grupo de edad, tipo de vacuna y variante genómica según el periodo de circulación predominante. La efectividad se ajustó por las covariables: mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad.

Tabla 2. Efectividad ajustada⁵ de la vacuna contra COVID-19 por estado de vacunación para todas las vacunas, por grupo de edad, tipo de vacuna, y variante predominante. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, enero a diciembre 2021. (n= 3160).

Estado de vacunación	N° de pacientes	Positivo a SARS-CoV-2 n (%)	Efectividad Vacuna (95% IC)	
			%	%
Estado de vacunación				
Parcial	1578	314 (24,1)		42,2 (16,6-60,0)
Al menos 1 dosis sin refuerzo	2671	946 (48,9)		57,7 (47,9-65,6)
Completa sin refuerzo	2286	633 (39,1)		62,3 (42,9-69,8)
Completa con refuerzo	2585	706 (41,7)		69,4 (62,1-75,3)
Según edad				
< de 40 años sin refuerzo	283	40 (24,4)		27,9 (-31,6-60,5)
< de 40 años con refuerzo	290	42 (25)		30,4 (-25,0-61,3)
40-59 años sin refuerzo	657	144 (28,0)		65,2 (45,6-77,7)
40-59 años con refuerzo	688	149 (28,2)		72,0 (57,2-81,7)
60- 79 años sin refuerzo	957	326 (46,2)		59,4 (41,6-71,8)
60 - 79 años con refuerzo	1121	378 (49,9)		68,7 (55,8-77,8)
80 y más años sin refuerzo	388	123 (54,2)		80,0 (63,7-89,0)
80 y más años con refuerzo	485	137 (56,9)		86,7 (76,0-92,6)
Según tipo de vacuna				
Sinovac				
Parcial	1545	297 (23,2)		36,6 (6,0-57,2)
Al menos 1 dosis sin refuerzo	2543	897 (47,6)		54,5 (43,6-63,3)
Completa sin refuerzo	2188	601 (37,9)		59,5 (49,0-67,9)
Completa con refuerzo	2472	673 (40,6)		67,2 (59,1-73,7)
Pfizer				
Parcial	1201	14 (1,4)		53,5 (-27,3-83,0)
Al menos 1 dosis sin refuerzo	1274	35 (3,5)		80,4 (67,7-88,1)
Completa sin refuerzo	1251	21 (2,1)		85,3 (73,5-91,8)
Completa con refuerzo	1264	22 (2,2)		88,3 (79,5-93,3)
Según Variante				
Lamda&Gamma†				
Completa sin refuerzo	1567	434 (36,6)		71,7 (61,7-79,0)
Completa con refuerzo	1589	443 (37,1)		71,8 (61,9-79,1)
Delta††				
Completa sin refuerzo	719	199 (45,9)		43,4 (19,8-60,1)
Completa con refuerzo	996	263 (52,8)		68,1 (56,3-76,7)

⁵ Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad

Efectividad para todas las vacunas

La efectividad de la vacuna contra COVID-19 se ajustó por mes de inicio de síntomas, edad (grupo de edad) y por presencia de al menos una comorbilidad. La efectividad ajustada para todas las vacunas frente a hospitalización por COVID-19 para una sola dosis fue de 42,2% (IC95%: 16,6% - 60,0%); 57,7% (IC 95%: 47,9% - 65,6%) para vacunación con al menos una dosis; 62,3% (IC95%: 52,9% - 69,8%) para esquema de vacunación completa sin refuerzo y 69,4% (IC95%: 62,1% - 75,3%) para esquema de vacunación completo con refuerzo.

Efectividad por grupos de edad

Por grupos de edad, la efectividad ajustada para todas las vacunas con esquema completo de las personas menores de 40 años sin dosis de refuerzo es de un 27,9% (IC95%: -31,6% – 60,5%), mientras que para los menores de 40 años con dosis de refuerzo es de 30,4% (IC95%: -25,0% - 61,3%), para el grupo de edad entre 40 a 59 años sin refuerzo es de un 65,2% (IC95%: 45,6% - 77,7%), mientras que para los con refuerzo es de un 72,0% (IC95%: 57,2% - 81,7%), en cuanto al grupo de 60 a 79 años, la efectividad de las personas sin dosis de refuerzo es de 59,4% (IC95%: 41,6% - 71,8%) y la de las personas con dosis de refuerzo es de 68,7% (IC95%: 55,8% - 77,8%). Finalmente, para el grupo de 80 a más años, para las personas sin dosis de refuerzo la efectividad es de un 80,0% (IC95%: 63,7% - 89,0%), mientras que para los con dosis de refuerzo es de 86,7% (IC95%: 76,0% - 92,6%).

Efectividad por tipo de vacuna

La efectividad ajustada para CoronaVac del laboratorio Sinovac para vacunación parcial es de 36,6% (IC95%: 6,0% - 57,2%), mientras que para al menos una dosis es de 54,5% (IC95%: 43,6% - 63,3%). En cuanto a dosis completa, al revisarla sin el refuerzo, la efectividad ajustada fue de 59,5 (IC95%: 49,0% - 67,9%) y con refuerzo de 67,2% (IC95%: 59,1% - 73,7%).

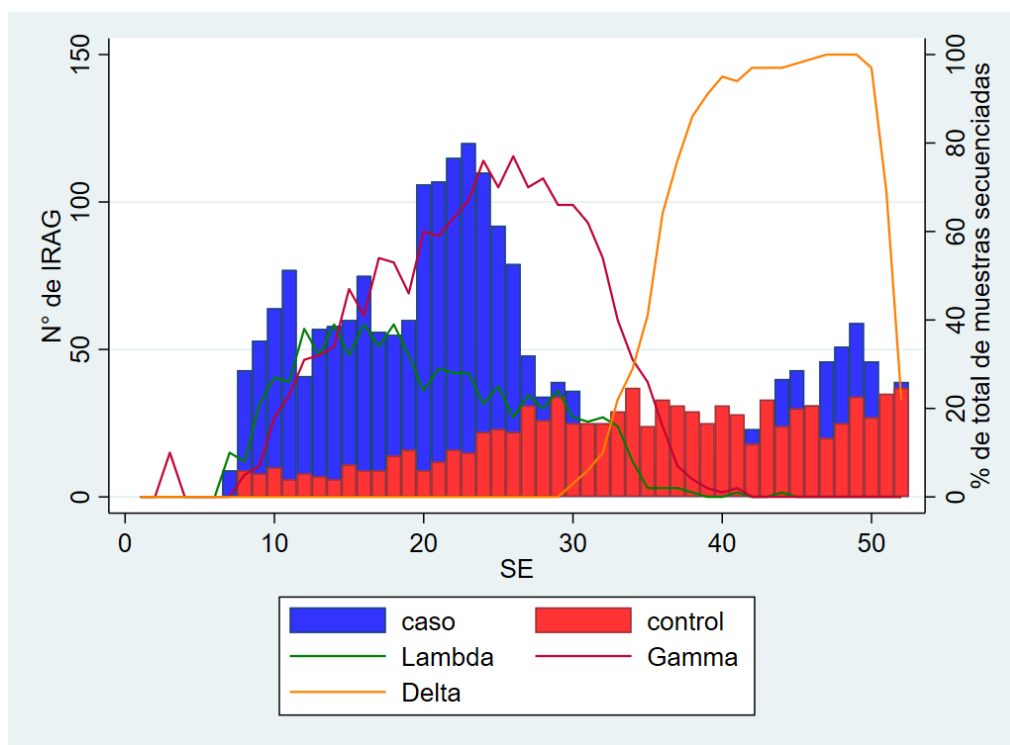
Respecto a BNT162b2 del laboratorio Pfizer-BioNTech, la efectividad ajustada para vacunación parcial es de 53,5% (IC95%: -27,3% - 83,0%), al menos una dosis de 80,4% (IC95%: 67,7% - 88,1%), esquema completo sin refuerzo fue de 85,3% (IC95%: 73,5% - 91,8%), mientras que completo con refuerzo fue de 88,3% (IC95%: 79,5% - 93,3%).

Se excluyó del análisis el resto de las vacunas AZD1222 del laboratorio Oxford-AstraZeneca y Ad5-nCoV del laboratorio CanSino debido al bajo número de pacientes inmunizados con estas vacunas (7 y 13 personas respectivamente).

Efectividad según variante genómica

Se observa que las variantes predominantes entre la semana epidemiológica 1 a 35 en el 2021 son las variantes Lambda y Gamma, mientras que para las semanas epidemiológicas 36 a la 52 la variante predominante es Delta, al revisar la efectividad ajustada por estas variantes se observa que, para Lambda y Gamma para las personas con esquema completo sin refuerzo fue de 71,7% (IC95%: 61,7% – 79,0%), mientras que para esquema completo con refuerzo fue de 71,8% (IC95%: 61,9% - 79,1%). En cuanto a variante Delta, en esquema completo sin refuerzo la efectividad ajustada fue de 43,4% (IC95%: 19,8% - 60,1%), mientras que completa con refuerzo fue de 68,1% (IC95%: 56,3% - 76,7%) (figura 5).

Figura 5: Distribución de casos y controles según variante predominante en circulación comunitaria por semana epidemiológica. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, enero a diciembre 2021.



5. DISCUSION

Como se evidencia en los resultados de efectividad presentados, las vacunas frente a COVID-19 reducen significativamente el riesgo de hospitalización por IRAG. La mayor cantidad de casos y controles son personas del grupo etario de 60 y más años, que tiene congruencia con el cómo se desarrolló la campaña de vacunación contra COVID-19 en Chile, utilizando un calendario de vacunación por grupo de edad, enfocándose, al inicio, en las personas mayores, vacunando por semana un grupo etario distinto desde el grupo etario de los 70 y más años, bajando al grupo etario de 65 a 70 años y así progresivamente. Uno de los criterios para considerar a la persona elegible para el ingreso a esta evaluación, es que haya iniciado la campaña de vacunación en el grupo de edad al que pertenece la persona y, por este motivo existen pocos individuos menores de 40 años, además de que tienen menores tasas de hospitalización, y que debieron ser agrupados en una categoría única (menores de 40 años) para el análisis, dado que la vacunación para las personas entre 39 a 35 años inició en la semana del 10 al 14 de mayo de 2021 siguiendo con los grupos de menor edad en semanas siguientes, cuando a la vez, disminuían los casos y controles del estudio. Esto generó que para el grupo de edad menores de 40 años las estimaciones de la efectividad sean poco precisas (amplios IC95%) por el pequeño tamaño muestral.

Respecto a la efectividad de las vacunas frente a hospitalización por COVID-19, podemos observar que la mayor efectividad corresponde a las personas con dosis completa con refuerzo, ya sea para todas las vacunas, por grupo de edad, tipo de vacuna o frente a la variante circulante en el momento del ingreso. Esto muestra la importancia del refuerzo en la vacunación, especialmente al ver el análisis por variante, donde se observa que en la segunda mitad del año 2021 con la circulación de la variante Delta, la efectividad de la vacunación con refuerzo es significativamente mayor a la vacunación completa sin refuerzo. Sin embargo, la efectividad frente a las variantes genómicas debe interpretarse con cautela, especialmente para el primer semestre del año 2021 donde hubo co-circulación de dos variantes y la vigilancia genómica no se realizaba de manera sistemática y representativa, sino que se realizaba a grupos específicos de personas y enfocados en buscar nuevas variantes como lo es en casos importados, severidad inusitada, fallos vacunales, etc. A medida que aumentaron las capacidades, se pudo obtener una visión más representativa, ya que se realizaban test a más gente y de forma más sistemática. Actualmente está instaurada una vigilancia genómica con objetivos definidos que permitirán tener mejor análisis a futuro.

Actualmente en Chile se encuentra en proceso de vacunación con una segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis), por lo que los análisis posteriores contribuirán en conocer el efecto en casos hospitalizados durante finales de 2021 y comienzos de 2022, donde la variante Ómicron es la variante predominante).

Los factores que permitieron realizar este análisis es la temprana integración a la vigilancia IRAG del virus SARS-CoV-2 (desde marzo 2020) obteniendo datos de tendencia, circulación de variantes y la disponibilidad de registros nominales (RNI) de administración de las vacunas utilizadas en el país. Estos datos fueron ingresados en las diferentes plataformas virtuales disponibles para la vigilancia epidemiológica, lo que permitió tener información de calidad de forma oportuna para la toma de decisiones.

Dentro de las limitaciones observadas, se encuentra la alta incidencia de COVID-19 en el 2021, lo que dificultó la obtención de controles (pacientes IRAG con muestra negativa), dado que la mayor cantidad de personas hospitalizadas eran precisamente casos confirmados de COVID-19. Además, en los casos de las vacunas Pfizer, Astrazeneca y Cansino no lograron los tamaños muestrales mínimos nacionales requeridos dado que la utilización de estas vacunas fue limitada, sin embargo, estos datos pueden ser compartidos al proyecto REVELAC, contribuyendo junto a los demás países para tener estimaciones más precisas en el resto de los países de la región.

Estos resultados obtenidos a través de la plataforma de vigilancia epidemiológica centinela IRAG y con resultados concordantes a otros estudios de mayor magnitud como el estudio de cohorte realizado en Chile (A. Jara et al, 2021), nos permite contar con una plataforma costo efectiva para realizar evaluaciones periódicas de la efectividad, así como ya se realiza para otras vacunas como influenza desde el año 2013, con el fin de orientar y guiar las estrategias de vacunación según el contexto epidemiológica existente.

6. AUTORIA Y COLABORADORES

Este informe ha sido desarrollado por:

María Fernanda Olivares Barraza, Encargado de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios,
departamento de epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

Natalia Vergara Mallegas, estadístico, equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios,
departamento de epidemiología, ministerio de salud de Chile

Paula Rodriguez Ferrari, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, apoyo OPS del
departamento de epidemiología, Ministerio de salud de Chile

7. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los profesionales de los centros centinela IRAG: Hospital Dr. Ernesto Torres Galdámez (Iquique): Dra. Olga Lopez, Carol Araya Femenías y Andrés Bugueño. Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar): Miriam Blanco y Karla Rodriguez. Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción): Dra. Marta Werner, Paula Enriquez y Morin Inostroza. Hospital Militar de Santiago (Santiago): Dr. Reinaldo Rosas y Karen Danke. Hospital San Juan de Dios (Santiago): Camila Cubillos y Alejandra Cespedes. Hospital de Puerto Montt: Constanza Navarro y Camila Bolados. Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Magallanes): Mackarena Antilef e Isabel Bascuñan. Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta): Ana Bonani y Francisca Irigoyen. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco): Dr. Adel Jaraba, Tania Sepulveda, Richard Ferrada, Catherine Princic y Rosse Marie Muñoz. En el departamento de inmunizaciones a Marcela Avendaño. A los profesionales de laboratorios de cada centro centinela: Vinka Araya, Nicole Arrué, Pablo Mursell, Berta Ossandón, Iván Rodriguez, Claudio Rodriguez, Paulina Cárcamo y Karin Hueicha.

8. REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Organización Panamericana de la Salud. Guía operativa para la vigilancia centinela de la infección respiratoria aguda grave (IRAG). Septiembre 2014. <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2015/10/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. Red de infecciones respiratorias agudas graves. SARINET. <https://www.sarinet.org/>
4. Organización Panamericana de la Salud. Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza, (REVELAC-i). <https://www.paho.org/revelac-i/>
5. Protocolo genérico para la evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza estacional en América Latina y el Caribe. REVELAC-i. Abril 2018. <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2020/08/Protocolo-REVELAC-i-June-2018.pdf>
6. Protocolo genérico para la evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de COVID-19 en América Latina y el Caribe. REVELAC-i. <https://www.paho.org/en/documents/revelac-covid-19-generic-protocol-draft>

7. World Health Organization. Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic. [https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic](https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic)
8. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalised SARI patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Generic WHO/Euro protocol. <https://www.who.int/tools/covid-19-vaccine-introduction-toolkit#Evaluation%20of%20COVID-19%20vaccine%20introduction>
9. World Health Organization. Interim guidance: Evaluation of COVID-19 Vaccine Effectiveness. Interim Guidance. 17 March 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1
10. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos para la vigilancia COVID-19 - 16 de diciembre de 2020. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia>
11. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):875-884. doi: 10.1056/NEJMoa2107715. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233097; PMCID: PMC8279092.