

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS COVID-19^a

DR. GABRIEL RADA G.^b

EFFECTIVENESS AND SECURITY OF COVID VACCINES

Abstract

The COVID19 epidemic, beyond its impact and consequences on people's health generated an enormous flow of biomedical information about COVID that surpassed the scientific information system and led to streamlining and creating new ways of processing and ordering, and disseminate information. The results of the effectiveness of vaccination in different groups, using different vaccines for primary or secondary prevention of Covid, have been provided by these new models, briefly presented at this meeting.

Keywords: COVID-19; COVID-19 Vaccines; Vaccination; Vaccines; Humans.

Resumen

La epidemia del COVID19, más allá del impacto y las consecuencias sobre la salud de las personas, generó un enorme flujo de información bio médica sobre el COVID, que superó al sistema de la información científica y llevo a agilizar y crear nuevas formas de procesar, ordenar y difundir la información. Los resultados de la efectividad de la vacunación en distintos grupos, usando diferentes vacunas para la prevención primaria o secundaria del COVID han sido alcanzados con la ayuda de estos nuevos modelos. Estos resultados serán presentados someramente en esta reunión.

Palabras clave: COVID-19; Vacunas COVID-19; Vacunación; Vacunas; Seres humanos.

^a Ponencia en sesión extraordinaria "Vacunas Covid 2023. ¿Cómo romper los mitos en torno a ella? Academia Chilena de Medicina, modalidad híbrida, 11 de enero de 2023.

^b Médico Internista. Cofundador y director de la Fundación Epistemonikos, Editor del grupo Cochrane "Effective Practice and Organization of Care" (EPOC) u editor del grupo Cochrane y Campbell "Equity Methods Group".

INTRODUCCIÓN

Secundo las palabras del doctor Montero con respecto al rol que tiene que jugar una organización como la Academia de Medicina para contribuir en un tema tan importante y relevante.

Hace algunos años, me correspondió participar muy de cerca en otro proyecto relacionado con las vacunas, en relación con una polémica sobre el uso de timerosal en las vacunas.

En ese momento, una diputada de la República impulsó un proyecto de ley para prohibir el uso de este preservante en las vacunas, lo que generaba una serie de problemas. Se le solicitó a la Academia de Medicina que mediara en esta controversia, para lo cual estableció un equipo liderado por el doctor José Adolfo Rodríguez, quien convocó a un equipo de expertos en evidencia científica, entre los que tuve el honor de estar incluido.

De esa situación que ahí vivimos, se repiten cosas que vamos a discutir hoy, amplificado exponencialmente, como todo lo que sucedió durante la pandemia.

En la presentación de hoy, tengo que resumir en 20 minutos un tema sumamente complejo. Obviamente no voy a entrar en todos los detalles de la evidencia que existe sobre los beneficios y riesgos de las vacunas COVID-19, pero voy a tratar de transmitir algunos mensajes, para fomentar la reflexión sobre qué nos dicen acerca del pasado, presente y futuro, en particular en nuestro país.

LA “EVIDENCIA” Y LA PANDEMIA DE COVID-19

Un concepto fundamental de la medicina basada en evidencia es que nos permite resumir lo que sabemos, pero también nos ayuda a entender qué es lo que aún no sabemos. Dicho de otra forma, esta presentación no pretende dar una respuesta definitiva a todas las preguntas, sino que ayudarnos a entender lo qué efectivamente se sabe, y generar una reflexión sobre las múltiples interrogantes que aún tenemos.

En un artículo reciente de la revista *Nature*, Helen Pearson, una de las periodistas científicas más importantes del mundo, planteo el tema de como la epidemia del COVID puso a prueba la forma en que el mundo científico genera las evidencias y mostró sus debilidades⁽¹⁾.

En el caso de la pandemia, se produjo tanta información que, como ella tituló en este artículo, se rompió la tubería de la evidencia. Es decir, de alguna manera, todos los sistemas que existían en los distintos países y organizaciones científicas, instituciones y universidades, fueron superados. Es decir, todo lo que existía para poder dar cuenta y hacer sentido de la información que se estaba produciendo, fue desbordado por la enorme cantidad de reportes sobre el tema que se produjo en el mundo.

Durante los tres años de la pandemia, se han producido más o menos la misma cantidad de artículos que se han producido en toda la historia sobre Alzheimer, que es una de las enfermedades más estudiadas. Más o menos la mitad de lo que se ha producido en cáncer en toda la historia. Por lo tanto, el volumen de producción científica ha sido realmente extraordinario.

Desde la Fundación Epistemonikos, que dirijo, buscamos acercar la evidencia científica a la toma de decisiones en salud. Por eso, decidimos crear a comienzos de la pandemia una plataforma/repositorio, el “COVID-19 L.OVE”, con capacidad de conectarse con todo tipo de herramientas y proyectos donde se necesite encontrar y organizar evidencia, así como mantenerla actualizada.

El L.OVE de COVID-19 recoge toda la evidencia sobre este tema y la mantiene clasificada, organizada, actualizada y disponible para todo el mundo.

Hay varias publicaciones que demostraron que este repositorio tiene prácticamente toda la evidencia que se necesita para informar las decisiones reales^(2,3,4).

Sólo en el área de vacunas, hemos identificado casi 18.000 estudios, más de 700 revisiones sistemáticas y muchos otros artículos. Es decir, la cantidad de información es realmente enorme.

Con este sistema, nosotros básicamente nos hemos integrado en lo que llamamos un ecosistema de evidencia (Figura 1). Este ecosistema está formado por distintas organizaciones en el mundo que estamos trabajando para poder dar cuenta, acercar y permitir que se incorpore la evidencia en distintos espacios de toma de decisión.

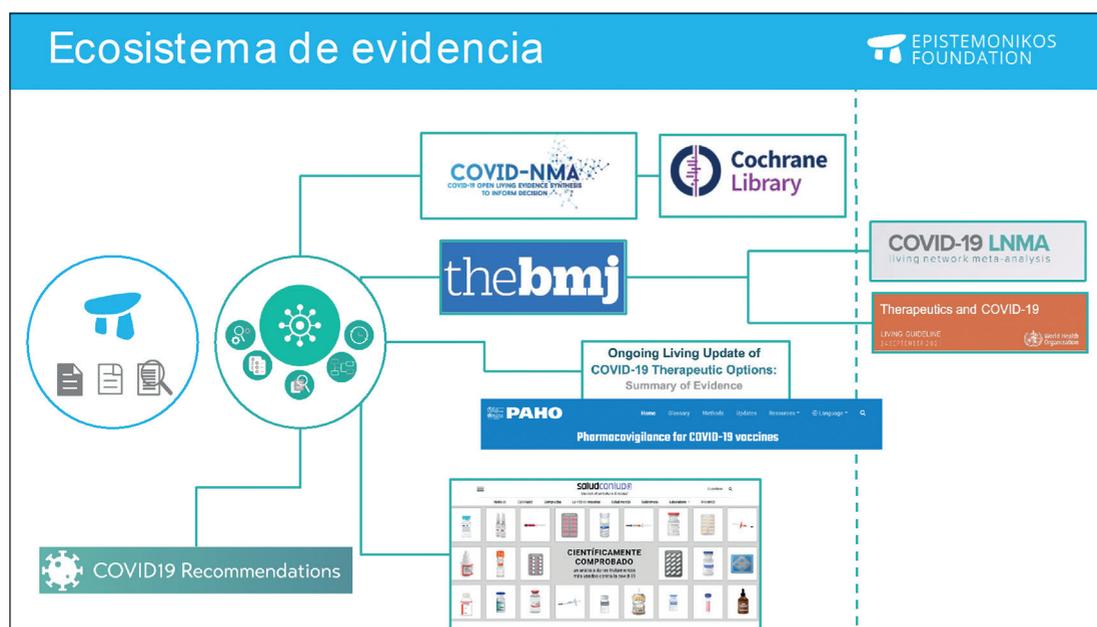


Figura 1. Ecosistema de evidencia (elaboración propia).

En el centro de este ecosistema está la herramienta que les estoy comentando. Esta es la herramienta que alimenta a los mayores proyectos de síntesis de evidencia en el mundo, en especial aquellos que utilizaron una metodología de revisiones *living* o “vivas”. Esto significa que se mantienen continuamente actualizadas a medida que aparece nueva información.

O sea, de alguna manera, hemos tenido la suerte de integrarnos en este ecosistema global de procesamiento de evidencia, lo que nos ha permitido tener un acceso privilegiado a la información. No como productores, sino como participantes. Algunas de las publicaciones que les voy a mencionar ahora tienen que ver con esto, son parte del ecosistema.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Voy a tratar de responder a cuatro preguntas que tienen que ver con la eficacia y seguridad de las vacunas.

La primera es simple: ¿Sirven las vacunas? Probablemente todos anticipan cuál es la respuesta. Demostraremos cuánto sirven las vacunas y algunas reflexiones sobre el tema, ya que se ha cuestionado esta afirmación.

La segunda es un poquito más difícil: ¿Hay diferencias entre vacunas?

La tercera, es en realidad un conjunto de preguntas: ¿efectivamente las vacunas han disminuido la mortalidad? ¿Qué pasa con las distintas variantes o los distintos esquemas? Solamente voy a enunciar algunas de estas problemáticas y mostrar algunos ejemplos de evidencias que nos permiten acercarnos a las respuestas, en base a información que está más allá de los ensayos clínicos.

La cuarta pregunta es: ¿Cuál es la disposición de las personas para recibir la vacunación? Esta pregunta es importante, porque incluso si las vacunas son efectivas y seguras, no serán efectivas si las personas no las reciben. Esta pregunta será abordada en parte en la próxima presentación.

El pilar de lo que voy a presentar en cuanto a la eficacia, acaba de salir publicado hace pocas semanas en la colaboración Cochrane, que es la mayor organización del mundo productora de evidencia. Esta es la revisión sistemática de vacuna de eficacia y seguridad de las vacunas que publicamos como parte de este de este ecosistema de evidencia que les comentaba anteriormente. Este es un trabajo enorme, son 300 páginas, desafortunadamente por la complejidad del proceso editorial de Cochrane, se terminó publicando algo retrasado, recién el mes de diciembre pasado (Figura 2).

A pesar de que esta información ha sido utilizada en múltiples instancias, incluida la Organización Mundial de la Salud, la revisión propiamente tal fue publicada recién el mes pasado. Se trata de un “metaanálisis en red” o una revisión de todas las terapias combinadas y comparadas entre ellas (Figura 3).

Para entender la Figura 3, es necesario explicar que cada punto azul representa una vacuna, el punto grande representa el placebo y las líneas representan las vacunas comparadas con placebo. Las líneas que unen los distintos puntitos pequeños representan comparaciones directas entre vacunas. Esta es una técnica que permite sacar conclusiones de todos estos estudios juntos, sin tener que analizar cada vacuna por separado.

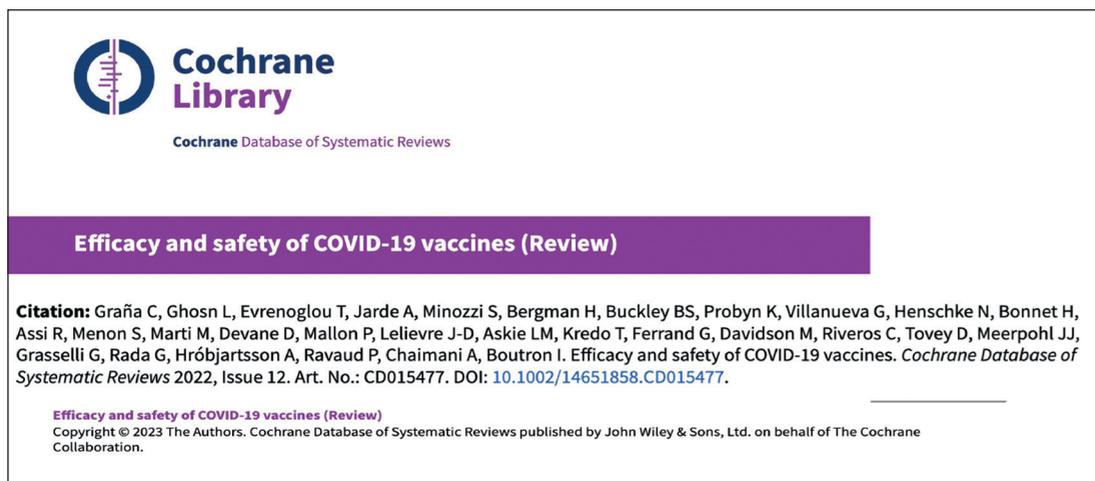


Figura 2. Revisión sistemática Cochrane⁽⁵⁾.

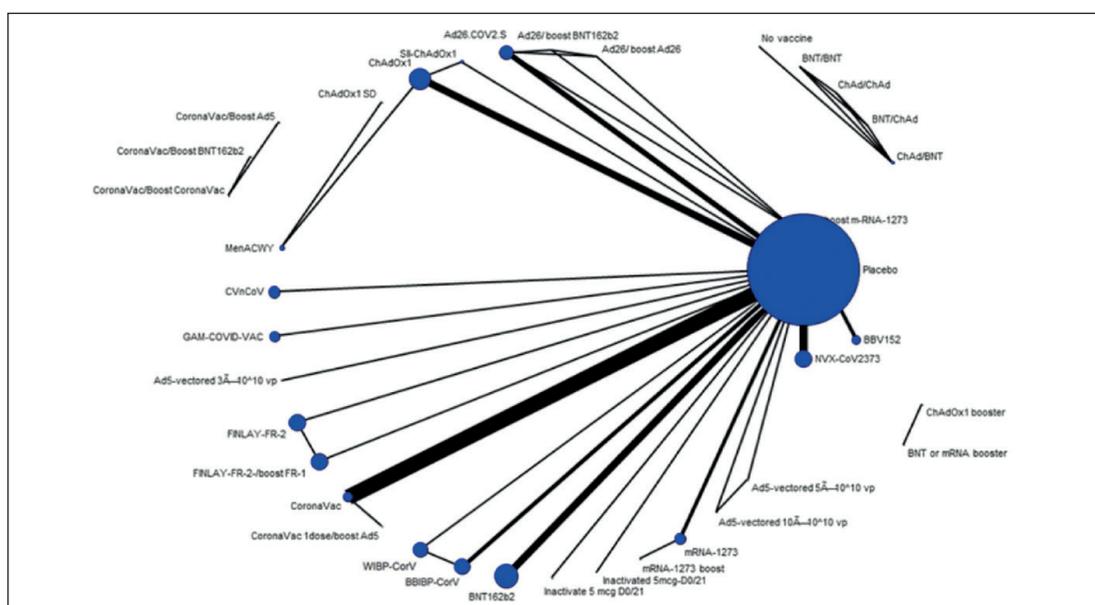


Figura 3. Metaanálisis en red. El tamaño de los nodos es proporcional al número de participantes *randomizados* y el grosor de las líneas es también proporcional al número de estudios en cada comparación.

La conclusión actual, basada en decenas de estudios con centenas de miles de pacientes, es que la mayoría de las vacunas reducen o probablemente reducen el número de personas que contraen la enfermedad y que contraen COVID-19 grave.

Esa es la evidencia. Es categórica. Si vemos algunas vacunas específicas, esta evidencia es de alta certeza. O sea, es una evidencia que incluso aunque aparecieran muchos otros ensayos, no cambiaría o tiene una posibilidad ínfima de cambiar (Tabla 1).

No hay evidencia suficiente para determinar en los ensayos si hay efectos sobre la mortalidad. Esto es algo que probablemente muchos de ustedes han escuchado. Es algo que uno podría llamar una polémica, eventualmente. Pero la verdad es que la explicación de esto es simplemente que el número de muertes en los ensayos fue muy bajo. O sea, no es que las vacunas no tengan un efecto, sino que las limitaciones propias de los ensayos hechos en las condiciones que se hicieron son que esa conclusión sobre reducción de la

Tabla 1. Vacuna BNT 162b2 Pfizer/Biotech +Forum Pharma Comparada con placebo. Tabla GRADE de resumen de resultados

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with placebo	Risk with BNT162b2			
Confirmed SARS-CoV-2 infection	Outcome not yet measured or reported				
Confirmed symptomatic COVID-19^b	3923 per 100,000	85 per 100,000 (3 to 2187)	Vaccine efficacy 97.84 (44.25 to 99.92)	44,077 (2 RCTs) ^c	⊕⊕⊕⊕ High^d
Severe or critical COVID-19^e	100 per 100,000	4 per 100,000 (0 to 26)	Vaccine efficacy 95.70 (73.90 to 99.90)	46,077 (1 RCT) ^f	⊕⊕⊕⊕ High

Efficacy and safety of COVID-19 vaccines (Review)

Copyright © 2023 The Authors. Cochrane Database of Systematic Reviews published by John Wiley & Sons, Ltd. on behalf of The Cochrane Collaboration.

mortalidad no viene de acá, no viene de esta revisión, sino que viene de otras fuentes, de otro tipo de evidencia.

La mayoría de los ensayos evaluaron la eficacia de la vacuna durante un período corto de tiempo y no evaluaron la eficacia para las variantes. Por lo tanto, también la eficacia a largo plazo o los efectos adversos a largo plazo, y la información sobre el efecto de variantes no procede de esta revisión, sino que es de otras fuentes.

En cuanto a las comparaciones entre vacunas, en esta revisión en particular, hay 4 vacunas con evidencias de alta certeza inmodificables: Pfizer, Moderna, Janssen y Covaxin (Tabla 2). Las evidencias de otras vacunas tienen algunas limitaciones.

Hay otras revisiones que, usando otras metodologías, pueden comparar y hacer rankings según efectividad, tipos de vacunas o esquemas de vacunación⁽⁶⁾. Como se puede apreciar en la Tabla 3 de una publicación reciente⁽⁷⁾ en la cual se establece un *ranking* de efectividad de las vacunas y el esquema de vacunación usado. De acuerdo con ese *ranking* hoy día aparece como lo más efectivo tres dosis de la vacuna mRNA, en segundo lugar, dos dosis de vacunas de vector viral más una dosis de mRNA, en tercer lugar, las dos dosis de mRNA, y así el ranking decrece y termina con los no vacunados, que ocupan el noveno puesto.

Así, actualmente es posible ser más específico en el diseño de intervenciones de campañas de vacunación considerando la información disponible y por eso es importante tratar de encontrar los espacios para poder hacer este análisis más fino sobre cuáles vacunas y cuáles esquemas son mejores.

Algo similar ocurre con los efectos adversos. Hay una enorme cantidad de evidencia. Nosotros, junto con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), mantenemos un tablero, una página web en donde se vuelca toda la información de las vacunas principales. Cerca de 20 vacunas, en particular las aprobadas por la OPS. Todos los efectos adversos posibles, toda la eficacia, efectividad contra distintas variantes y mucha otra información. Esa información está disponible, es pública y sólo se requiere los equipos, la voluntad y los espacios para poder analizar esta información y tomar las mejores decisiones.

Tabla 2. Diferencias entre vacunas en COVID-19 Grave. Evidencia de alta certeza (Cochrane): BNT 162b2;mRNA1273;AD26 COV2;BBV152

Nombre de la vacuna	% Eficacia	Intervalo de confianza 95%
Pfizer BNT 162b2	95,70	73,90 - 99,90
Moderna mRNA-1273	98,20	92,80 - 99,60
Janssen AD26 COV2.S	76,30	57,90 - 87,50

Las decisiones sobre vacunas requieren equipos, espacios de discusión que probablemente exceden a cualquiera de los organismos públicos, a cualquiera de los comités de vacunas que hoy en día existen en el país.

Esta misma dificultad se ha visto en muchos otros países. En algunos se ha logrado de manera más o menos eficiente incorporar a la comunidad científica y a los distintos tomadores de decisiones en procesos participativos, y en otros no.

Como un ejemplo de lo complejo que puede ser la toma de decisiones quisiera poner el caso chileno. En un estudio publicado por el equipo del Ministerio de Salud en la revista *New England Journal of Medicine* sobre el efecto de la vacunación inicial con el primer esquema Sinovac en Chile⁽⁸⁾, se midió la incidencia de COVID-19 en el tiempo. En los días que siguieron al inicio de la vacunación en febrero de 2021 las personas con una sola vacuna, tuvieron una incidencia de COVID-19 que superó a la de los de no vacunados, y solamente las personas con dos vacunas tuvieron una incidencia menor que los no vacunados. Esto, que parece muy curioso y que se prestó para mucha discusión en la revista, se explica porque esta es una vacuna que, por un lado, demoraba mucho en hacer efecto, en montar inmunidad y, por otro lado, cuando se lanzó el programa de vacunación se redujeron muchas de las medidas que nos estaban ayudando a que la incidencia de COVID-19 fuera más baja, como todas las relacionadas con el distanciamiento social, las mascarillas y muchas otras. Si miramos los números de casos en ese período, se trata del momento en que más casos y muertes hubo en el año.

Entonces, es muy importante pensar en las vacunas, pero no se deben descuidar los otros aspectos. Si hay mucho virus circulando, por más que la vacuna sea muy efectiva, vamos a tener muchísimos casos y muchísimas consecuencias.

Finalmente, para la reflexión, porque sin duda que el caso chileno va a ser motivo de análisis, yo diría que es muy difícil saber cómo y por qué se han tomado las decisiones en Chile. Eso es lamentable, no hay mucha información al respecto. Los estudios que normalmente se han citado para avalar las decisiones corresponden a una fracción ínfima de la evidencia global. Más aún, mientras más tiempo pasa, más complejas son las decisiones y la evidencia que se debe analizar. Por ejemplo, ¿qué vacunas son mejores?, ¿qué rol cumplen las otras medidas preventivas?, etc.

En el tiempo disponible para esta presentación no fue posible ahondar en estas materias, aunque cada una de ellas merece un análisis especial y una reflexión más profunda, por ello en la Tabla 3 se proporcionan *links* (enlaces) para acceder a información complementaria sobre los temas aquí analizados.

Tabla 3. Enlaces a sitios mencionados durante la presentación**COVID-19 L·OVE**<https://app.iloveevidence.com/covid-19>**Científicamente Comprobado**<https://saludconlupa.com/comprueba/cientificamente-comprobado-un-analisis-de-los-tratamientos-mas-usados-contr-el-covid-19/>**Cochrane COVID NMA**<https://covid-nma.com/>**Cochrane Review**<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013770>**Living Network Meta-analysis BMJ**<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>**WHO Living Guidelines**<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>**COVID-19 LNMA**<https://www.covid19lnma.com/>**COVID-19 THERAPEUTIC OPTIONS**<https://covid-therapy.bvsalud.org/>
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>**Tablero de farmacovigilancia OPS**<https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/>**REFERENCIAS**

1. Pearson H. How COVID broke the evidence pipeline. *Nature*. 2021 May;593(7858):182-5. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01246-x> PMID: 33981057
2. Pierre O, Riveros C, Charpy S, Boutron I. Secondary electronic sources demonstrated very good sensitivity for identifying studies evaluating interventions for COVID-19. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jan;141:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.09.022> PMID: 34555426
3. Verdugo-Paiva F, Vergara C, Ávila C, Castro-Guevara JA, Cid J, Contreras V, et al. COVID-19 Living Overview of Evidence repository is highly comprehensive and can be used as a single source for COVID-19 studies. *J Clin Epidemiol*. 2022 Sep;149:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.05.001> PMID: 35597369
4. Butcher R, Sampson M, Couban RJ, Malin JE, Loree S, Brody S. The currency and completeness of specialized databases of COVID-19 publications. *J Clin Epidemiol*. 2022 Jul;147:52-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.006> PMID: 35341949
5. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety

- of COVID-19 vaccines. The Cochrane Library, 2022. Issue 12 Art. n°CD015477, 149:195-202. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477>.
6. Zhang X, Xia J, Jin L, Wu Y, Zheng X, Cao X, et al. Effectiveness of homologous or heterologous immunization regimens against SARS-CoV-2 after two doses of inactivated COVID-19 vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Aug;19(2):2221146. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2221146> PMID: 37344370
 7. Au WY, Cheung PP. Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: living systematic review with network meta-analysis. *BMJ.* 2022 May;377:e069989. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-069989> PMID: 35640925
 8. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021 Sep;385(10):875-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715> PMID: 34233097