

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”

EFFECTIVIDAD E IMPACTO DE LAVACUNA ABDALA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD SEVERA Y LA MUERTE POR COVID-19. LA HABANA, 2021-2022

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud

KENIA ALMENARES RODRÍGUEZ

**La Habana
2022**

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURI”

EFFECTIVIDAD E IMPACTO DE LA VACUNA ABDALA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD SEVERA Y LA MUERTE POR COVID-19. LA HABANA 2021-2022

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud.

Autora: Dra. Kenia Almenares Rodríguez, MSc

Tutores: Prof. Tit., Dr. Pedro I. Más Bermejo, Dr Cs
Lic. Lizet Sánchez Valdés, Dr C

Asesora: Prof. Tit., María J. Vidal Ledo, Dr C

**La Habana
2022**

Dedicatoria

A mis padres, esposo e hijas por ser mi fuente de inspiración.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores y asesora por dedicar tanto empeño en que esta obra sea el fruto de una formación profesional y especialmente una contribución social a nuestro país.

A mi madre, esposo e hijas, por su apoyo infinito.

A todos los profesores que me han formado.

SÍNTESIS

La vacuna cubana Abdala fue diseñada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, para controlar la epidemia por COVID-19. Se implementó en campaña de vacunación en La Habana, por lo que fue necesario evaluar su funcionamiento en condiciones reales. **Objetivos:** estimar la efectividad de la vacuna Abdala contra el SARS-CoV-2 para prevenir la gravedad y la muerte en La Habana, desde julio a agosto de 2021; identificar cambios de la efectividad durante la ola epidémica Ómicron en La Habana del 1º de enero al 31 de marzo de 2022; evaluar el impacto de la vacunación en la incidencia, la gravedad y la mortalidad por COVID-19, en La Habana desde julio 2021 a marzo 2022. **Método:** se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo, se aplicó el modelo de regresión de Cox con covariable variable en el tiempo, con la razón de riesgo obtenida se estimó la efectividad ajustada. Mediante la fórmula $(1-HR)*100$ se calculó la efectividad durante la ola Ómicron. Se evaluó el impacto con el modelo de Halloran y el Método Estructural Bayesiano de Series de Tiempo. **Resultados:** la efectividad para prevenir la gravedad y la muerte fue mayor de 93,0 %. Se obtuvo una efectividad negativa en el escenario Ómicron. Se evidenció una disminución en los indicadores epidemiológicos superior al 30,0 %. **Conclusiones:** la efectividad de la vacuna Abdala fue elevada para prevenir la gravedad y la muerte. No se detectaron cambios de efectividad durante la ola Ómicron. El impacto de la vacunación mostró una reducción en los indicadores de incidencia, gravedad y muerte.

Contenido

INTRODUCCIÓN	1
Actualidad	7
Novedad	8
Científicos	8
Docentes	9
Económico	9
Social	10
OBJETIVOS	10
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	12
1.1 Situación epidemiológica de la COVID-19 y su evolución	12
1.1.1 Situación epidemiológica en el mundo y en Las Américas	12
1.1.2 Evolución de la epidemia en Cuba	16
1.1.3 Situación epidemiológica en La Habana	17
1.2 Intervención sanitaria y campaña de vacunación en La Habana	18
1.3 Etiología, variación antigénica del virus SARS-CoV-2 y fisiopatología de la COVID-19	19
1.4 Vacunas	23
1.4.1 Tipos de vacunas	24
1.4.2 Inyección, reacción inicial y la inducción de mecanismos de protección de la vacuna	25
1.4.3 Vacunas contra la COVID-19. Eficacia, efectividad e impacto	28
1.4.4 Vacuna Abdala contra el SARS-CoV-2	29
1.5 Métodos de estudios de efectividad de vacunas	30
1.6 Evaluación de impacto, métodos más utilizados	33
1.7 Factores que influyen en el análisis de la efectividad de la vacuna	37
1.9 Limitaciones metodológicas en el estudio de la efectividad en la prevención de la muerte y la enfermedad severa	40
1.10 Variables que deben ser controladas en los estudios de efectividad de las vacunas contra la COVID-19	41
1.11 Modificadores del efecto	43
1.12 Duración de la protección	44
1.13 Consideraciones del capítulo I	44
CAPÍTULO II	47
2.1 Vacuna cubana Abdala: Efectividad en la prevención de enfermedades graves y la muerte por COVID-19 en La Habana, Cuba; un estudio de cohorte	49
2.1.1 Contexto de la investigación	49
2.1.2 Valor añadido de este estudio	50

2.1.3 Implicaciones de toda la evidencia disponible:	50
2.2 Métodos.....	50
2.2.1 Contexto del estudio.....	50
2.2.2 Diseño	51
2.2.3 Exposición.....	52
2.2.4 Recopilación y abastecimiento de datos	53
2.2.5 Participantes	54
2.2.6 Variables	55
2.2.7 Métodos estadísticos	55
2.2.8 Ética	57
2.4 Discusión	62
2.5 Conclusiones del capítulo II.....	66
CAPÍTULO III.....	68
3.1 Métodos.....	69
3.1.1 Diseño	69
3.1.2 Exposición	70
3.1.3 Fuentes de información.....	70
3.1.4 Participantes.....	71
3.1.5 Variables	71
3.1.6 Método estadístico	71
3.1.7 Aspectos éticos.....	72
3.2 Resultados	72
3.3 Discusión	73
3.4 Conclusiones del capítulo III.....	78
CAPÍTULO IV	80
4.1 Método	81
4.1.1 Fuentes de datos.....	81
4.1.2 Participantes	82
4.1.3 Variables.....	82
4.1.4 Métodos estadísticos	83
4.2 Resultados	87
4.2.1 Resultados de impacto de la vacunación con el modelo Halloran	87
4.2.2 Discusión de los resultados del modelo Halloran.....	89
4.2.3 Resultados de impacto por el método de Series de Tiempo Estructural Bayesiano.....	92
4.2.4 Discusión de los resultados con el método de Series de Tiempo Estructural Bayesiano	96

4.3 Conclusiones del capítulo IV.....	100
CONCLUSIONES	101
RECOMENDACIONES	102

INTRODUCCIÓN

La infección por el SARS-CoV-2 en la actualidad es la mayor preocupación para los sistemas de salud del planeta, esta enfermedad ha provocado más de 6,5 millones de muertes desde el inicio de la pandemia hasta octubre de 2022, con una alta transmisibilidad, mortalidad y una letalidad inicial de 3,0 %. En personas convalecientes puede producir múltiples secuelas que limitan la calidad de vida. (1)

La COVID-19 se estima que emergió en diciembre de 2019 en un mercado en Wuhan, provincia Hubei, de la República Popular China donde aconteció un evento epidemiológico de interés, al aparecer una serie de reportes de neumonía de origen desconocido. Inicialmente fue denominado como virus de Wuhan, posteriormente renombrado como 2019nCoV (2019 novel coronavirus), que luego se determinó que era un agente de la familia de los coronavirus, relacionado estrechamente con el SARS-CoV, agente causal del síndrome respiratorio agudo grave del 2003 (SARS por sus siglas en inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome). (2,3)

A partir del 30 enero de 2020, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote por una nueva cepa de coronavirus como emergencia de salud pública de importancia internacional (siendo la quinta vez desde 2005), con la finalidad de que los sistemas de salud se preparasen para tomar medidas preventivas y de contingencia, ante la posible diseminación global de la enfermedad. El 11 de marzo de 2020, se declaró la COVID 19 (coronavirus disease 2019), pandemia (4) que afecta a la inmensa mayoría de los países del mundo con 242 191 casos y 9843 muertes. (5,6,7,8)

A la región de Las Américas la COVID-19 llegó luego de la expansión por Europa, donde los Estados Unidos fueron los primeros en ser afectados. En junio de 2020, América Latina fue el epicentro de la enfermedad con un 32,0 % del total de muertes en el mundo. (9)

Algunas características estructurales de la región —como los elevados niveles de pobreza, la elevada tasa de informalidad del mercado de trabajo, la relativa debilidad del sistema sanitario con la dificultad de acceso a este, para las capas de la población con menores rentas, y la alta proporción de la población que reside en áreas urbanas— agravaron la vulnerabilidad ante la pandemia. (10)

En Cuba, se reportó el primer caso de COVID-19 el 11 de marzo de 2020, mismo día en que se declaró la pandemia. Antes de este reporte, se diseñó e implementó un Plan de Medidas para el Enfrentamiento a la COVID-19. (11) A pesar de haber adoptado acciones sanitarias y regulaciones sociales por el Ministerio de Salud Pública y el gobierno, la epidemia ha afectado a más de 1 111 530 personas y ha cobrado la vida de 8530 hasta diciembre de 2022.

La rápida propagación del virus y su variedad clínica, desde la forma asintomática hasta el síndrome agudo de distrés respiratorio severo, produce una sobrecarga en los sistemas de salud, y repercute negativamente en la economía mundial con su consecuente impacto social. El cumplimiento de las medidas higiénicas y de distanciamiento social (no farmacéuticas) es una forma de prevenir la enfermedad, pero limitan la movilidad ciudadana, las labores productivas, la educación, la calidad de vida segura y apropiada, además de dejar aún un número importante de personas susceptibles de padecer la enfermedad.

Una de las mejores formas de prevención de las enfermedades transmisibles es la vacunación con vacunas altamente efectivas. Por ello, para mitigar la mortalidad y la carga de enfermedad por la COVID-19, la comunidad científica mundial fue avocada para el diseño de vacunas, que se desarrollaron con una alta velocidad sin precedentes. Como resultado de esto, desde diciembre de 2020, en el ámbito internacional, un grupo de candidatos vacunales reportaron seguridad y eficacia, derivado de los ensayos clínicos fase III, los cuales recibieron la autorización del uso en emergencia. (12)

Una de las políticas de salud del gobierno cubano para controlar la enfermedad, fue convocar a la biotecnología al desarrollo de vacunas propias. Dando cumplimiento a esta demanda, investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y del Instituto Finlay de Vacunas desarrollaron cinco candidatos vacunales (Soberana 01, Soberana 02, Soberana Plus, Mambisa y Abdala). La vacuna Abdala, producida por el CIGB, en el estudio del ensayo clínico fase III demostró seguridad y una eficacia de 92,28 % de protección contra la enfermedad sintomática, 100,0 % contra la enfermedad grave y 100,0 % contra la muerte. (13) Estos resultados permitieron la autorización de uso de emergencia por el Centro de Control de Medicamentos y Equipos Médicos (CECMED), agencia reguladora de Cuba, el 9 de julio de 2021, lo que dio lugar a que fuera la primera vacuna latinoamericana con esta condición, (14) y permitió que fuera empleada en una campaña de vacunación masiva en el país.

Los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de las vacunas son realizados en condiciones controladas, los cuales no arrojan los resultados que se esperarían en un escenario epidémico, como ha sucedido en el caso de la COVID-19. La protección contra la enfermedad severa y la muerte es muy difícil de demostrar en los estudios clínicos fase III, debido a que no son factibles, pues requeriría un número muy grande de participantes, debido a que la poca frecuencia de estos eventos, no permite que puedan ser observados en corto tiempo. En cambio, los datos para abordar este criterio podrían estar disponibles solo a partir de grandes ensayos de fase IV o en estudios epidemiológicos, de efectividad, realizados después del despliegue generalizado de una vacuna. (15) Es por esa razón que se necesita de estudios prospectivos o retrospectivos de efectividad de las vacunas en escenarios de condiciones reales, posteriores a la obtención de la licencia para su uso.

La efectividad (16) se define como la capacidad de la vacuna para proteger a la población, tanto de manera directa como indirecta. La directa, refleja el efecto sobre la población diana debido a la

inducción de inmunidad protectora; y la indirecta, expresa la disminución del riesgo de transmisión en la población que no es objeto del programa, (17) debido al fenómeno conocido como inmunidad de grupo. (18) La efectividad puede medirse al tener en cuenta un amplio rango de eventos evitados como, el desarrollo de la enfermedad, la duración, la intensidad y la mortalidad.

La medición del impacto de la vacunación complementa las estimaciones de efectividad de la vacuna. Mientras la efectividad mide la enfermedad y la muerte prevenida en las personas vacunadas con respecto a las no vacunadas, el impacto mide la frecuencia y distribución de la enfermedad prevenida en la población, surge al poner en relación la efectividad y la incidencia. Las evaluaciones de efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2 se encaminan generalmente en la capacidad para reducir la tasa de incidencia, de gravedad y de muerte, lo cual podría contribuir al control de una enfermedad donde no existen otros medicamentos profilácticos eficaces ante un nuevo patógeno. De esta idea, se deriva la importancia de demostrar la efectividad para estas variables, ese es el criterio de valoración de efectividad más importante, ya que los ingresos hospitalarios y en cuidados intensivos, suponen la mayor carga para los sistemas de salud. (15)

En el ámbito internacional, las intervenciones con las vacunas aprobadas para uso de emergencia contra la COVID-19, han manifestado diversos impactos en los indicadores epidemiológicos y de servicios de salud. En algunos países de Europa, Asia y Oceanía, que han logrado altas tasas de cumplimiento de esquemas de vacunación, se ha observado un incremento exponencial de casos inmediatamente al alcance de la programación de la vacunación -hecho justificado por la percepción de las personas de sentirse protegidas y descuidar las medidas de distanciamiento social y uso de mascarillas- y luego, se observa una caída de las tasas de incidencia que mantienen estabilidad en un corto plazo de tiempo. (19) En estas condiciones, se han medido indicadores como, la incidencia, las hospitalizaciones, la ocupación en las unidades de atención a

pacientes graves y la mortalidad, entre otros, que revelan información sobre el control y seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, muchos países, luego de un aparente control, han regresado al confinamiento con rigurosas medidas de prevención, situación justificada por la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2, que implican una mayor transmisión y severidad de la enfermedad. (20) Las autoridades sanitarias e investigadores de estos países, advierten que, para lograr la disminución de la transmisión, la vacunación debe ir acompañada del acatamiento de las medidas no farmacéuticas. (21,22,23)

La efectividad demostrada en algunas vacunas aprobadas internacionalmente, como las ARN mensajero, han evidenciado que su capacidad relativa (vacunados con respecto a no vacunados) para prevenir la gravedad y la muerte, varía entre un 66,0 % y un 90,0 % en la mayoría de los países que han realizado esta medición. Se concluye que numerosos factores pueden influir en el aumento o disminución de la efectividad de una vacuna contra el SARS-CoV-2, entre ellos, las características individuales, como son: la edad, los antecedentes de salud, el estado inmunológico, los factores genéticos y la infección previa. A nivel poblacional se distingue, la proximidad entre las personas, la circulación de distintas variantes del virus, la cobertura de vacunación y la inmunidad adquirida por la infección. Estas dos últimas contribuyen a la adquisición de niveles de inmunidad colectiva. (24,25). Otros factores estudiados son, el tiempo entre las dosis de vacunas, acceso a la vacunación y medidas higiénicas y de distanciamiento social. (26)

En algunos estudios se asevera que la efectividad es más notable ante la enfermedad severa y la muerte, en tanto que, para prevenir la enfermedad sintomática, ha sido poco probada porque la mayoría de las vacunas diseñadas, aprobadas para uso de emergencia, se produjeron antes de la aparición de variantes actuales en circulación. Esto se debe a que los anticuerpos inducidos por el antígeno S original (que se encuentra en las vacunas), no bloquea de forma suficiente a la proteína S de las nuevas variantes. (27,28)

En Cuba desde marzo a diciembre de 2020 se diagnosticaron 12 056 casos de COVID-19, para una incidencia acumulada de 107,8 por 100 000 habitantes, se reportaron 146 defunciones, con una letalidad de 1,2 % en este período, se promedió 40,9 casos y 0,5 fallecidos por día. La mayor incidencia se concentró en la población adulta, mayor de 18 años, con un 89,1 %. El establecimiento de medidas restrictivas, como el cierre de fronteras y el distanciamiento social, le dieron un carácter periódico a la epidemia con picos y valles, el territorio más afectado fue La Habana con un 40,8 % de los casos confirmados en todo el país. (29) En enero de 2021, la situación epidemiológica se tornó compleja con el aumento de la incidencia, lo que conllevó al crecimiento de los fallecidos. Esta situación se produjo como resultado de la entrada y circulación de la variante Beta, que predominó de febrero a junio; y la variante Delta, que se detectó en abril y se extendió a niveles altos hasta noviembre de ese año. (30) Según sitios de vigilancia genómica, estas variantes superan a la original en cuanto a transmisión y severidad de la enfermedad. (31)

El contexto con la variante Delta, generó una crisis en el Sistema Nacional de Salud Cubano, en la capital del país, se expresó con la sobrecarga de las capacidades de la asistencia médica, acompañado por la escasez de recursos materiales y humanos, y una mayor demanda en los servicios de cuidados intensivos, lo que resultó en un mayor riesgo de muerte. Por ello, en La Habana, se decidió por la máxima dirección del Ministerio de Salud Pública (Minsap), en mayo de 2021, proceder con una intervención sanitaria con los candidatos vacunales cubanos, amparada por la Ley No. 41/83 de Salud Pública y su Reglamento, el Decreto ley No. 139. (29) Ya desde marzo de 2021, había comenzado en esta provincia un estudio de intervención con la vacunación en trabajadores de la salud y de otros servicios.

La estructura e integridad del Sistema de Salud Pública cubano, y la experiencia en la implementación de programas de vacunación, permitió que se realizara la vacunación masiva, donde la vacuna Abdala se aplicó al 95,0 % de la población habanera de 19 años y más de edad.

La estrategia desarrollada por la máxima dirección del Minsap, de conjunto con la cultura y confianza de la población en los productos biotecnológicos cubanos, contribuyeron a que se realizara con éxito la vacunación en toda la capital. Esta se efectuó de forma escalonada comenzando por los municipios de mayor riesgo de transmisión y mortalidad desde mayo hasta julio de 2021. A finales de agosto, la tasa de cobertura de vacunación en La Habana superó el 80,0 % en la población vacunable y en septiembre de 2021, se inició la vacunación en personas convalecientes de COVID-19 y en edades pediátricas con la vacuna Abdala y Soberana 02, la incidencia comenzó a descender desde finales de agosto y se mantuvo en tasas bajas hasta finales de diciembre. En noviembre de 2021 se inició una segunda campaña con el refuerzo de la vacuna Abdala en La Habana y en este mismo mes, se detectó la variante Ómicron, la cual cambió nuevamente el escenario epidemiológico entre enero y marzo del 2022, pero con menor repercusión epidemiológica que la que causó la variante Delta.

Por lo ante expuesto, se hace necesario evaluar la efectividad de la vacuna Abdala y el impacto de la vacunación en La Habana, por ello, en el presente trabajo surgen como interrogantes de investigación: ¿Cuál será la efectividad de la vacuna Abdala para prevenir la enfermedad severa y la muerte por COVID-19 en La Habana, en el período del 12 de mayo al 31 de agosto del 2021? ¿Qué cambios se producirán en la efectividad de la vacuna en la prevención de la muerte en el período de la ola epidémica Ómicron desde el 1º de enero al 31 de marzo de 2022? ¿Cuál es el impacto de la vacunación en el comportamiento de la incidencia, la enfermedad severa y la muerte por COVID-19 en la población estudiada?

Actualidad

La enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2 que causa un síndrome respiratorio agudo en personas susceptibles, principalmente mayores de 60 años y con comorbilidades, ha provocado más de 6 millones de muertes en el mundo, repercute aún en daños a la salud y

continúa siendo la mayor crisis sanitaria en los últimos 100 años. El desconocimiento para el tratamiento de esta entidad, determinó que la comunidad científica biotecnológica estuviera convocada al desarrollo de vacunas, lo cual ha contribuido a prevenir la gravedad y la muerte. La evaluación del funcionamiento de las vacunas en el mundo real para estas variables, constituye hoy la mayor demanda para esta tecnología.

Novedad

Se realizó la primera evaluación de una vacuna cubana contra el SARS-CoV-2 en condiciones reales. Se empleó una nueva metodología de obtención de la información con el uso de los registros digitales del Minsap y la triangulación con la información existente en los resúmenes de evolución clínica de los casos graves y fallecidos. Para evaluar el impacto de la vacunación, se empleó el método de Impacto Causal con el Método de Series de Tiempo de Estructura Bayesiana (BSTS), (32) técnica estadística que disminuye los sesgos que se producen al aplicar las técnicas clásicas de evaluaciones de impacto.

Aportes

Científicos

Se obtuvo conocimientos por primera vez, sobre el funcionamiento en el mundo real de la vacuna cubana Abdala, empleada contra un virus poco conocido en campaña de vacunación masiva de gran magnitud. Esta evidencia servirá como línea de base a los investigadores en el desarrollo de futuras vacunas, que logren la respuesta inmunológica deseada en la población, lo cual, contribuirá al diseño de programas de vacunación como estrategia en la prevención de formas graves de la enfermedad y del fallecimiento en epidemias de COVID-19. Permitirá realizar investigaciones donde se estratifiquen a las personas enfermas de COVID-19, según su estado de inmunización, para priorizar la atención en la asistencia médica a los grupos de riesgo. De esta manera se evitará la sobrecarga en los servicios de salud.

La metodología empleada para la evaluación del impacto (STBS) (32) ha sido poco utilizada en el contexto cubano, específicamente para las intervenciones en la epidemia de la COVID-19, no se ha utilizado, y constituirá un conocimiento básico para el análisis de otras enfermedades desconocidas. Se puso en práctica la búsqueda de datos en el registro digital de vacunación y la validación del mismo a través de distintas fuentes de información. (33) Para estimar la efectividad se utilizó un modelo de regresión de Cox con covariable variable en el tiempo, que generó resultados robustos, cuya aplicación no se evidencia en las publicaciones de efectividad de vacunas cubanas. De todo esto, se deriva un aporte metodológico para futuras evaluaciones de efectividad e impacto en situaciones epidemiológicas complejas.

Docentes

La experiencia de la evaluación de la efectividad y el impacto en un contexto de incertidumbre, caracterizado por el predominio de variantes de un virus desconocido, altamente contagiosas, contribuirá a generar nuevos conocimientos para la formación de futuros investigadores y docentes. La aplicación del BSTS para la evaluación de intervenciones de vacunación, fue usada como alternativa de evaluación de impacto, debido a la falta de datos históricos de una enfermedad emergente. En el contexto cubano, se adquirió una nueva experiencia que podrá ser transmitida en la formación de especialistas de Epidemiología y Bioestadística.

Económico

La evidencia sobre el beneficio alcanzado en la población por la vacunación, disminuirá los costos que tributan los daños por la enfermedad severa y la muerte que produce este virus por las hospitalizaciones, empleo de insumos médicos y recursos humanos en la asistencia médica. El resultado de esta investigación constituirá uno de los documentos en el expediente de la vacuna Abdala, que permitirá la evaluación para la exportación de esta tecnología. Algunos de los

resultados del presente trabajo han contribuido a la actividad comercializadora del producto en países como Vietnam, Islas Granadinas, Venezuela, Nicaragua y México.

Social

Esta evaluación permitirá demostrar el beneficio del uso de una vacuna ante un virus desconocido que, por las características de transmisión, ha llevado a la mayor parte de la población mundial a situaciones de confinamiento. El escenario epidemiológico ha sido desventajoso en todas las esferas de la vida al limitar las relaciones sociales, la calidad de vida, las labores y la productividad. El daño a la salud, las situaciones de discapacidad y la pérdida de vidas humanas que genera, ha impactado negativamente en las familias y en la sociedad. El conocimiento sobre los beneficios de la vacuna en la población, permitirá retornar a una nueva normalidad en condiciones de distanciamiento físico, con el uso de mascarillas, pero contribuirá a la recuperación social.

OBJETIVOS

1. Estimar la efectividad de la vacuna Abdala contra el SARS-CoV-2 en la prevención de la enfermedad severa y la muerte en La Habana en el período del 12 de mayo al 31 de agosto de 2021.
2. Identificar posibles cambios de la efectividad de la vacuna en la prevención de la muerte por COVID-19, en la ola epidémica Ómicron en La Habana, desde el 1º de enero hasta el 31 de marzo de 2022.
3. Evaluar el impacto de la vacunación en la incidencia, la severidad y la mortalidad por COVID-19 en la población de La Habana en el período desde julio 2021 a marzo 2022.

CAPÍTULO I
MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

En el presente capítulo se realiza una valoración de la situación de la pandemia por COVID-19 en el mundo, Las Américas y en Cuba en orden cronológico. Se expone sobre las características del virus SARS-CoV-2 y la fisiopatología de la enfermedad COVID-19. También se abordan las diferentes metodologías que se utilizan para el estudio de la efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2, y para el estudio del impacto de las intervenciones poblacionales con vacunas. Con relación a ello la autora justifica su posicionamiento teórico y metodológico.

1.1 Situación epidemiológica de la COVID-19 y su evolución

1.1.1 Situación epidemiológica en el mundo y en Las Américas

A continuación se describe y se realiza un análisis sobre el comportamiento de la pandemia en el mundo y en la región de las Américas. En el anexo 1 se exponen gráficas y tablas para mejorar la comprensión de las estadísticas expuestas.

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró que el brote de la enfermedad del Coronavirus 19, causada por el SARS-CoV-2 era una pandemia, ya con 118 000 casos reportados en 114 países y más de 4000 muertes (Anexo 1, figura 1). (34) Al ser una enfermedad desconocida, se dificultó la implantación de intervenciones sanitarias. (35) En Europa, los casos aumentaron rápidamente, con la agravación de Italia, donde las muertes ascendieron a 250 en 24 horas sin precedentes entre el 12 y el 13 de marzo de 2020. Como consecuencia, en esa fecha se declaró que Europa era el epicentro de la pandemia. Ese mismo día, los Estados Unidos declararon un estado de emergencia. (36)

Para lograr el control de la pandemia, la OMS recomendó la aplicación de medidas higiénicas y restrictivas de distanciamiento social. Inmediatamente, las restricciones se aplicaron en muchos países europeos, sin embargo, se apreció por la comunidad científica internacional, que estas, solo podrían reducir la extensión del virus. Esto se evidenció con las cifras alcanzadas antes del 2 de abril, con casos globales totales de COVID-19 de 896 475 y 45 525 muertes. (37)

Entre el 21 de enero y el 15 de julio del 2020, en la Región de las Américas, 12 de los 54 países y territorios, notificaron en total 7 016 851 de casos confirmados de infección por el SARS-CoV-2, incluidas 294 301 muertes (Anexo 1, figura 2 y 3). Luego, 26 de estos países presentaron datos desglosados por edad y sexo, y notificaron que el 60,0 % de los casos ocurrieron en personas de 20 a 59 años, mientras que 80,0 % de las muertes, fueron de personas de 60 años o más. Si bien no hay ninguna diferencia en la proporción de casos por sexo, se observa una mayor tasa de mortalidad en los hombres, que representan 60,0 % del total de las muertes. En julio del 2020 se observó una tendencia al incremento del número de casos y se estimó que la letalidad sería de 4,2 %.(10)

En ese mismo tiempo, en la subregión América del Norte, Canadá, mostró una disminución de los casos, pero los Estados Unidos y México presentaron una aceleración. Este comportamiento también se observó en la subregión Centroamérica, los países más afectados fueron: Panamá, Costa Rica, El Salvador y Guatemala. En las muertes, el grupo de edad que más aportó fue el de 70 años y más. (38)

Con relación a América del Sur, en julio del 2020, se mostraron los picos más altos de la pandemia (Anexo1, figura 2). Brasil y Chile presentaron la incidencia más alta en la subregión, seguidos por Perú y Ecuador, en ellos, el grupo de 60 años y más representó un 77,0 % de los fallecidos.(10) El 1º de septiembre de 2020, la región de Las Américas reportó el 64,0 % de las muertes de los

meses de julio y agosto, con más de 213 000, la región representó el 13,0 % de muertes de la población mundial (Anexo 1, figura 3). (39)

Durante los meses de verano del 2020, muchos países tuvieron una caída en la incidencia, en las hospitalizaciones y en las muertes debido a las restricciones de distanciamiento social implementadas. Sin embargo, hacia el final de diciembre, la variante Lambda, descubierta en Perú, tuvo una extensión a 29 países, la cual sucedió a las variantes original, Alfa y Gamma. (40) Esto demostró que el virus es capaz de desarrollarse y como consecuencia, los síntomas y las complicaciones de la enfermedad pueden cambiar. Con la aparición de estas nuevas variantes, los casos de COVID-19 comenzaron a subir, y como resultado, el 28 de septiembre del mismo año, se informó un acumulado de 991 000 muertes en el mundo. (41)

En diciembre del año 2020, fue descubierta la variante Delta en la India, la que se reportó como variante de preocupación por ser muy transmisible. (42) En poco tiempo, países como el Reino Unido, España, Francia, Alemania, entre otros, volvieron a restablecer las medidas no farmacéuticas. En este momento comenzó la aprobación de uso de emergencia de las primeras vacunas diseñadas contra la COVID-19 internacionalmente.

El primer semestre de 2021, se caracterizó por la implementación de campañas de vacunación en países de altos ingresos de Europa, (43) Asia, Oceanía (44) y de Las Américas. (45) No obstante, el impacto de la variante Delta en la epidemiología de la COVID-19 fue desfavorable, la cual se extendió a más de 90,0 % de las muestras estudiadas en distintos países, y fue de 40,0 a 50,0 % más transmisible que la variante original. (46) En la región de Las Américas se observa, que a pesar de no reportar el mayor número de casos confirmados, las muertes por millón superaron a las del resto del mundo (Anexo 1, figura 3). Muchos factores pudieran explicar estos resultados, tales como, las inequidades en la atención médica, la poca cobertura de vacunación y las variantes en circulación.

A pesar de la vacunación, y de reportarse que la variante Delta es menos letal que las variantes precedentes, resultó en una mayor carga viral, mayor duración de la infección, y altas tasas de reinfección, debido a su capacidad para escapar de la inmunidad natural. (47) Durante la ola de Delta, los fallecimientos aumentaron a más de 4 millones en el mundo (Anexo 1, figura 1), (48) derivado de ello, en el año 2021, varios países notificaron un aumento de casos de COVID-19 en la población más joven, con un crecimiento asociado al ingreso en las UCI y a la hospitalización. Durante el primer semestre de ese año, las personas entre 20 y 59 años de edad representaron el 74,0 % de los casos notificados, pero el 62,0 % de las muertes se produjeron en pacientes de 60 años o más. La razón hombre/mujer fue de 0,96 con respecto a los casos y de 1,5 con respecto a las muertes. (49)

A finales de noviembre de 2021, en América Latina y el Caribe, las infecciones por COVID-19 disminuyeron de 1,5 a 1,2 millones y se registraron 24 mil muertes relacionadas con la enfermedad. Esta reducción se produjo cuando solo el 37,0 % de la población de la región, había recibido el esquema completo de vacunación y pudo deberse además, a la inmunidad adquirida de forma natural. (50) No obstante, algunas organizaciones internacionales, (51) denuncian la no asignación de manera justa de dosis de vacunas por los grandes fabricantes, quienes han garantizado la asignación a países de alto y mediano-alto ingreso desproveyendo a países de ingresos bajos, como consecuencia de los precios elevados. Todo esto limita el acceso a las vacunas de poblaciones enteras, sobre lo cual, se reporta que, aún el continente africano y numerosos países de América Latina sufren las bajas coberturas de vacunación por estas inequidades.

En el mes de noviembre de 2021 fue detectada la variante Ómicron en Sudáfrica, surgió en un momento en que la inmunidad por las vacunas aumentó, pero con una transmisibilidad mayor. La extensión de esta variante hacia otros países fue rápida, y ya hacia el final de la primera semana

de enero de 2022, la situación epidemiológica general en Europa se caracterizó por una tasa de notificación de casos, alta y creciente, y una tasa de mortalidad alta. (52)

La evolución de la pandemia es heterogénea en cuanto a la incidencia, mortalidad y velocidad de expansión entre países, incluso, entre regiones de un mismo país. (53) Estas características se producen de acuerdo al momento y circulación de las variantes del virus, la aplicación de medidas no farmacológicas, la disponibilidad de tratamientos y de medios diagnósticos, y la cobertura de vacunación, muchas veces mediada por la inequidad en distintas regiones.

1.1.2 Evolución de la epidemia en Cuba

En Cuba los primeros casos de COVID-19 fueron detectados en tres turistas italianos justo el 11 de marzo, día en que la OMS declaró la pandemia. Previamente, se estableció un Plan de Preparación para enfrentar la epidemia, sustentado en la infraestructura del Sistema de Salud Cubano, a través de la pesquisa activa, con el cumplimiento de las medidas no farmacéuticas y el cierre de las fronteras. Por otra parte, se produjo de inmediato, el llamado del gobierno a la comunidad científica biotecnológica cubana al desarrollo y producción de vacunas. Se crearon grupos de expertos y científicos para que asesoraran a las autoridades del gobierno y de la salud en la toma de decisiones. Esto permitió que se desarrollaran protocolos de actuación y tecnologías que contribuyeron a una conducción certera y segura del enfrentamiento a la epidemia.

En julio de 2020 el pico máximo fue de 210 casos en Cuba, (54) hacia finales de ese año, una vez controlada la situación epidemiológica, se abrieron las fronteras a los viajeros internacionales. (55) A pesar de mantenerse una vigilancia sobre la transmisión, en diciembre comenzó a aumentar la incidencia, lo cual conllevó a un cierre de fronteras y nuevo confinamiento en enero de 2021 en La Habana. (56) En marzo de 2021, el país reportó 57 607 casos confirmados, 4 606 casos activos, 52 593 personas recuperadas y 352 fallecidos. Se identificaron tres olas o períodos en los siguientes tiempos: el primero, desde el 11 de marzo hasta el 19 de julio, con un pico de 847 casos

activos; el segundo, hasta el 19 de noviembre, con pico de 676 casos activos; y el tercero con un pico de 5 799 casos activos. (57) A partir de mayo de 2021, la situación epidemiológica se complejizó, aunque del 28 de diciembre de 2020 al 30 de junio de 2021, la variante prevalente del SARS-CoV-2 fue la Beta, encontrada en el 60,0 % de las muestras estudiadas, se declaró que la variante Delta, detectada desde abril en la provincia Matanzas, se extendió paulatinamente a todas las provincias del país. (58)

En junio se identificó que la Delta estaba en un 26,0 %, principalmente en la provincia Matanzas, desplazando al resto de las variantes en agosto, con un 64,0 %. (59) Debido a la alta contagiosidad de esta variante, se reportaron cifras record de casos diarios (más de 9000) y aunque esta no incide en la forma grave de la enfermedad, infecta a personas vacunadas y no vacunadas, además, la alta transmisión predispone a que enfermen más personas, entre ellas las más susceptibles de morir. En esa fecha, solo un 34,0 % de la población cubana cumplió con el esquema completo de vacunación.

En agosto de 2021 se registró en el país el pico más alto de casos activos y fallecidos de la epidemia, con 50 930 y 98 respectivamente. Se acumularon 611 163 casos confirmados y 4806 fallecidos. (60) Luego de una continuada campaña de vacunación, hasta alcanzar altas tasas de cobertura, la incidencia comenzó a descender desde agosto hasta diciembre de ese año, con cifras bajas de mortalidad. No obstante, en noviembre fue detectada la variante Ómicrón, que tuvo su repercusión en el aumento de la incidencia en el primer trimestre de 2022. La descripción de la situación epidemiológica puede apreciarse en el Anexo 1, figura 4.

1.1.3 Situación epidemiológica en La Habana

Desde el inicio de la epidemia en Cuba, La Habana fue la provincia de mayor complejidad para el manejo y control de su escenario epidemiológico. Esa situación se generó por ser el territorio de mayor densidad poblacional en el país, con cifras cercanas a 3000 hab./km², característica que

presupone una relación con la incidencia de la enfermedad ya que propicia una mayor interacción entre los habitantes en un territorio, (61) relación demostrada en otros estudios. (62) De hecho, en la evolución de la epidemia en Cuba, La Habana, sistemáticamente mostró las cifras más elevadas de incidencia y mortalidad, a pesar de las medidas sanitarias y epidemiológicas implementadas.

El contexto epidemiológico en La Habana se agravó con la circulación de las variantes Beta y Delta del SARS-CoV-2. La incidencia y los fallecimientos ascendieron, con un pico en el mes de julio de 1994 casos y 10 fallecidos.

1.2 Intervención sanitaria y campaña de vacunación en La Habana

En marzo de 2021, luego de mostrar los resultados de seguridad y una eficacia de 92,2 8%, del candidato Abdala (63,64,65) se inició en La Habana un estudio de intervención en los trabajadores de Biocubafarma y en trabajadores de la Salud con esta vacuna y la vacuna Soberana. Luego, comenzó una intervención sanitaria con la vacuna Abdala en la población, que transcurrió de forma escalonada, priorizando grupos y territorios de riesgo, dado por la identificación de personas con mayor probabilidad de exposición al virus y mayor riesgo de complicaciones, y zonas donde existía una elevada incidencia y mortalidad. Debido a ello, primero se vacunaron los municipios: Regla, San Miguel del Padrón, Habana del Este, Guanabacoa, Boyeros, Cotorro y Arroyo Naranjo entre el 12 de mayo y el 6 de junio de 2021. En un segundo momento, entre el 23 de junio y el 21 de julio del mismo año, se intervinieron los municipios Plaza de la Revolución, Playa, Centro Habana, Habana Vieja, Cerro, Diez de Octubre, La Lisa y Marianao.(29)

La estrategia de vacunación seguida por el Minsap y la experiencia en la ejecución de los programas de vacunación en Cuba, y sus características, citadas por Ochoa Azze, (66) permitieron que se realizara masivamente esta intervención con éxito, ellas fueron:

- Los programas se encuentran integrados a un sistema único de salud, dirigido a toda la sociedad sin exclusiones y se basa en acciones preventivas de salud.

- Cuenta con un amplio apoyo gubernamental y social, incluyendo las organizaciones de masas, imprescindibles en campañas masivas de vacunación.
- Está apoyado en el desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica nacional, donde se priorizan el empleo de las vacunas que se investigan y producen en estas instituciones.
- Está respaldado por la fortaleza del sistema de vigilancia en salud, con estadísticas confiables.
- Existencia de una red de laboratorios en todos los niveles de salud y centros de referencia que permiten realizar los estudios inmunoepidemiológicos pertinentes.
- Cuenta con personal médico y paramédico óptimamente entrenados, y posee cobertura del plan del médico de la familia a escala nacional.
- Se realizan pesquisas sistemáticas para identificar y vacunar grupos susceptibles.
- Inclusión ágil y oportuna de las vacunas necesarias en el Esquema Oficial de Vacunación de la República de Cuba.
- Antepone los beneficios, por muy pequeños que aparentemente sean, sobre los costos.

Sobre la base de estas fortalezas, se realizó el entrenamiento al personal de la salud para ejecutar la intervención y se multiplicaron los sitios de vacunación previamente certificados. Luego de la primera intervención con la primovacunación (esquema de tres dosis), en noviembre de 2021, se inició una segunda intervención con dosis de refuerzo (cuarta dosis) con las vacunas cubanas, lo cual permitió extender con mayor facilidad la vacunación después de la experiencia adquirida en todo el país. Previamente, se vacunó a los convalecientes lo cual contribuyó a la inmunidad colectiva en la población cubana.

1.3 Etiología, variación antigénica del virus SARS-CoV-2 y fisiopatología de la COVID-19

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae. (67) Es un virus ARN de hebra simple, cuyo genoma es de aproximadamente 27-32 kb, que codifica proteínas

no estructurales, como proteasas, helicasas y ARN polimerasas; y proteínas estructurales de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S). El SARS-CoV-2 utiliza la proteína espiga para infectar a las células epiteliales (células alveolares tipo II, AT2) de pulmón e intestino a través de una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés), de la misma forma que lo hace el virus SARS-CoV. Por tanto, no es extraño que las proteínas no estructurales y la proteína estructural S hayan sido el blanco terapéutico del SARS-CoV. Se cree que la zoonosis proviene de murciélagos, pero la fuente exacta y los reservorios animales aún son inciertos.

Además del SARS-CoV-2, existen más especies de coronavirus: NL63, 229E, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV y los más patogénicos para el ser humano son el SARS-CoV, que brotó en China en los años 2002 y 2003; y el MERS, que brotó en Arabia Saudita en el año 2012. Las tres infecciones por CoV se caracterizan por presentar fiebre y tos, por comprometer el tracto respiratorio inferior, y por estar asociado a la edad y a las comorbilidades con un sistema inmune debilitado; sin embargo, la COVID-19 ha dejado mayor letalidad. Este virus ARN de cadena simple, ha manifestado varias mutaciones que pueden afectar a la interacción antígeno espicular (S) con el receptor específico de la célula huésped alterando la susceptibilidad a la respuesta inmune, la agresividad de la infección y/o la capacidad de transmisión del virus. (68) Estas variantes circulan simultáneamente en el mundo y en la literatura se hace referencia a la posibilidad de que surjan otras que escapen al efecto de las vacunas y a la eficacia de los tratamientos.

Las variantes del SARS-CoV-2 se clasifican en: variantes de interés (por sus siglas en inglés - variant of Interest- VOI), variantes de preocupación (variant of Concern, VOC) y variantes de alta importancia (variant of High Consequence, VOHC). Las VOI están asociadas a una reducción de la capacidad neutralizante de los anticuerpos generados por la inmunidad natural o por la vacunación, disminución de la eficacia de los tratamientos, incremento de la transmisibilidad y/o

gravedad de la infección, con agrupación de casos y brotes, pero con prevalencia limitada en algunos países. Entre estas se encuentran la Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota y Kappa. (69) Las VOC, además de las características de las anteriores, manifiestan fallos en los test de diagnóstico, ellas son: Alpha, Beta, Gamma y Delta. Las variantes VOHC muestran una eficacia mucho menor de las medidas preventivas y terapéuticas, de estas, aún no se han encontrado en circulación. (70) El impacto de estas variantes en los programas de vacunación ha sido de gran interés y se recomienda que se desarrollen marcadores que correlacionen vacuna y protección, se presume que nuevas variantes podrían escapar a la respuesta inmune. (71)

La variante Omicron (B.1.1.529) es la última variante reportada, se encontró en primer lugar en Sudáfrica el 24 de noviembre de 2021 y presenta un número elevado de mutaciones, incluyendo más de 30 en la región que codifica a la proteína S, que sugieren un incremento en el riesgo de reinfección, transmisibilidad y evasión inmune encontradas en las variantes Alfa y Delta, además de otras mutaciones. Debido a sus características, se ha extendido y ha sustituido a otras variantes, por lo cual, se debe tener una vigilancia extrema en su incidencia. (72)

Desde que se inició la epidemia en Cuba, una de las prioridades de la vigilancia epidemiológica, ha sido la vigilancia genómica. En el país se realizaron análisis de muestras donde se demostró que, en el período de diciembre de 2020 a febrero de 2021, se detectaron 11 variantes entre ellas la Alpha, la Beta, con un predominio de la D614G. Entre marzo y junio de ese año, se identificó la variante Beta con un pico de 54,0 % de las muestras secuenciadas, pero ya en abril, se detectó la variante de preocupación Delta, la cual reemplazó a la Beta en dos meses. (30)

En La Habana, las variantes tuvieron un comportamiento similar. En el contexto del presente estudio, en el mes de julio, la variante Delta desplazó a la Beta con un predominio del 60,0 %, ya para septiembre estaba presente en el 100,0 % de las muestras analizadas. En diciembre del 2021, la variante Ómicron comenzó a extenderse rápidamente, predominando en el primer

trimestre del año 2022. (30) El predominio de estas variantes en el tiempo, explican el comportamiento de las olas epidémicas en Cuba y en La Habana.

Fisiopatología de la COVID-19

Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana de las partículas virales de SARS-CoV-2 son las encargadas del anclaje y entrada de esos microorganismos a las células del hospedero. Particularmente, el dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de la membrana. (73) El receptor ACE2 de membrana tipo I, en condiciones normales, tiene como función principal la escisión proteolítica de la angiotensina 1 en angiotensina 1-9; mientras que, en condiciones patológicas es el sitio de unión de la proteína de diversos coronavirus. La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2; la primera, es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-2, al romperse la estabilidad de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre la subunidad S2 y el receptor ACE2. Ese enlace une la totalidad de la membrana SARS-CoV-2 con la membrana de la célula huésped, ingresando a esta por medio de endocitosis. Las partículas virales liberan su ARN que se une al ADN del hospedero, iniciando el ciclo de replicación viral, las que salen de la célula huésped por medio de exocitosis. (74)

El SARS-CoV-2 tiene afinidad peculiar por el receptor ACE2, siendo de diez a veinte veces más fuerte que SARS-CoV, lo que explica su alto poder de contagio. Las células con mayor capacidad receptora son las ACE2, las cuales, se distribuyen a lo largo del organismo humano en los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y del colon, los colangiocitos, las células miocárdicas, las células epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de vejiga. (75)

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción, (76) se generan dos procesos: el primero, relacionado con la elevada demanda de fabricación de

proteínas virales provocando estrés celular que termina en apoptosis de las células diana; mientras que en el segundo, el ARN viral, actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciándose la cascada de citoquinas, la activación y migración de neutrófilos. La respuesta inmune induce la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias, este fenómeno se le denomina tormenta de citoquinas y se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica. La replicación viral, junto a la respuesta inmune e inflamatoria dirigida hacia el virus, determinan la severidad de la enfermedad por COVID-19. La respuesta exacerbada e hiperactiva que involucra la tormenta de citoquinas proinflamatorias, induce en el organismo una defensa antiviral defectuosa, inmunosupresión de células inmunoefectoras, seguido del síndrome de respuesta inflamatoria severa (SRIS), sepsis, falla multiorgánica, e incluso, la muerte.

1.4 Vacunas

De todas las medidas de prevención de enfermedades transmisibles, la mayormente preferida, es la vacunación. Con la excepción del suministro estable de agua potable, ninguna otra intervención de salud ha tenido el impacto de la vacunación para reducir la prevalencia de las enfermedades infecciosas. (77) Cada año las vacunas previenen alrededor de 3 millones de muertes y se evitan incapacidades en cerca de 1 millón de niños. Tiene impacto directo sobre la economía, es la acción de salud con un mejor balance costo – beneficio al disminuir los costos en los tratamientos y en las hospitalizaciones, así como en la reducción de las discapacidades. Como consecuencia, influyen positivamente en el desarrollo social. (78)

La OMS define como vacuna, a cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos. Las vacunas estimulan el sistema inmune y producen una respuesta similar a la que genera la infección natural sin que la persona tenga que padecer la enfermedad. De este se induce una respuesta específica frente a un antígeno que

puede persistir durante años. (79) Otra definición plantea que vacuna, es el preparado biológico que se inyecta en un organismo con el fin de lograr un estado de inmunidad contra un determinado agente infeccioso o una enfermedad dada.(66,80) Para los efectos de la COVID-19 en la actualidad, la autora de este trabajo se posiciona en esta definición, dado por el propósito que persigue el diseño de las vacunas contra el SARS-CoV-2, que se enfoca en lograr una inmunidad que minimice el estado de gravedad y con ello la muerte.

1.4.1 Tipos de vacunas

Según sus componentes las vacunas pueden ser vivas atenuadas o inactivadas. Las vacunas vivas atenuadas, se derivan del microorganismo salvaje modificado para que pierda su patogenicidad, pero conserve su inmunogenicidad. Las vacunas inactivadas contienen microorganismos enteros o fraccionados, las vacunas fraccionadas a su vez, pueden contener proteínas o polisacáridos. Las proteicas incluyen toxoides y productos de subunidades mientras que las polisacáridas incluyen habitualmente el polisacárido puro de la cápsula celular. Las polisacáridas pueden conjugarse con proteínas transportadoras generando una respuesta inmunitaria más intensa que las polisacáridas. (81)

Otro tipo de vacunas son las de proteínas virales y vacunas recombinantes incluidas en virus vectores, en ellas, la proteína S puede expresarse a través de tecnología tradicional de proteínas recombinantes. Esto implica insertar la secuencia de ADN que codifica a la proteína en células bacterianas, levaduras o de mamífero, que tienen la capacidad de producir la proteína deseada, que finalmente es purificada para ser probada como vacuna. (82)

Existen otras tecnologías de diseños de vacunas que se están desarrollando en los últimos años. Estas son las vacunas basadas en ácidos nucleicos de ADN o ARN moléculas de ARN no replicativo, que codifica la proteína del virus, en este caso, la proteína pico o proteína S. Dado que el ARN en sí mismo no es inmunogénico, la repetición de dosis es perfectamente posible. Las

vacunas COVID-19 ARN mensajero, dan instrucciones para que las células hospederas hagan una pieza inofensiva de lo que se llama la “proteína de pico”, que se encuentra en la superficie del virus que causa la COVID-19. Estas son cuestionadas por la posible repercusión que pueda tener a largo plazo en el hospedero ocasionando mutaciones. (66)

1.4.2 Inyección, reacción inicial y la inducción de mecanismos de protección de la vacuna.

La respuesta a la vacuna depende de su interacción con el sistema inmune. En ello están involucrados cinco pasos: 1) evento inicial en el sitio de inyección y la respuesta en los nodos linfáticos. 2) reconocimiento de antígenos específicos y niveles de células B y células T. 3) proliferación celular, maduración y diferenciación. 4) estado efector con producción de anticuerpos y células efectoras T. 5) construcción de la inmunidad de memoria. (83)

En el primer paso, respuesta inicial, se produce dolor, enrojecimiento e inflamación en el sitio de inyección. Esta etapa se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de células de respuesta inflamatoria que provienen de la circulación. La linfa, que contiene antígenos y células transportadoras de antígenos, transportan los antígenos desde el sitio de inyección hacia los canales linfáticos, que abren la parte externa de los nódulos linfáticos en los senos supcapsulares. Los antígenos y células transportadoras de antígenos son distribuidos hacia pequeños conductos en los nódulos linfáticos y en el interior de la médula. La corteza es ocupada por linfocitos y externamente contiene agregados de células llamadas folículos (zona celular B). Las células T están densamente localizadas alrededor del folículo cortical y además se extienden en la médula. (84)

La respuesta a la proteína de la vacuna, depende del reconocimiento por las células receptoras B y T en los nódulos linfáticos. El sistema inmune puede reconocer $10^7 - 10^9$ antígenos diferentes, las células B y T llevan una alta y diversa cantidad de antígenos receptores, que son generadores de células nuevas genéticamente reorganizadas. (85) Los antígenos solubles que son drenados

desde el sitio de inyección a los senos marginales de los nódulos linfáticos, son translocados por macrófagos en la zona de las células B, también si la vacuna forma depósitos en el sitio de inyección, los antígenos son capturados por las células dendríticas y monocitos (DCs) quienes migran a la zona de las células T-B de los nódulos linfáticos. Desde ahí antígenos transportados y activados DCs reclutan y activan antígenos específicos CD4 T ayudante que proveen un cofactor para la simulación de células B antígeno – específico. Esta llamada respuesta extrafolicular produce la proliferación y diferenciación en el plasma, pero de corto tiempo. (85)

El segundo paso es el centro germinal de reacción. Los antígenos específicos de células B y CD4 folicular, células T helper (Tfh) son atraídos por antígenos orientadores de células dendríticas foliculares (FDCs) que forman unidades especializadas en folículos linfoides. Un centro germinal, puede ser considerado como un factor célula B, esto proporciona un ambiente óptimo, donde en pocos días proliferan activamente células B. Esta proliferación está asociada con un extenso proceso de hipermutación que afecta la región variable de inmunoglobulinas. Las células B también estimulan la producción de IgM, IgA, IgG o IgE, finalmente, madura la producción de anticuerpos en células plasmáticas o en las células de memoria. (86)

Las células plasmáticas comienzan a ser detectables en sangre después de 10 o 14 días, registrándose su pico a las cuatro semanas después de la inmunización. La mayoría de las células plasmáticas mueren después de unas pocas semanas, sin embargo, algunos nichos sobreviven en la médula de los huesos, donde es liberado por apoptosis y se convierten en células de larga vida en el plasma. Estas son responsables de la prolongada persistencia de la producción de anticuerpos. La duración de la respuesta de anticuerpos depende del número de células de larga vida que han sido inducidas. (86)

La protección mediante una vacuna de proteína es usualmente dependiente de la administración de una dosis de refuerzo de la misma vacuna varios meses o años después de la primera serie.

Con una dosis de refuerzo, los niveles de anticuerpos suben rápidamente con un pico alrededor de siete días, los títulos de anticuerpos son más altos que después de la primera dosis, y la calidad de esos anticuerpos, por ejemplo: neutralizantes, es mejor que en la primera etapa. Esta respuesta secundaria es más larga que la primera, la cual, refleja la reestimulación de la memoria persistente de las células B que fueron inducidas durante la inmunización primaria. (84)

Todas las vacunas de proteínas inducen memoria, sin embargo, después migran en la sangre y se localizan en la zona de células B de todos los nódulos linfáticos y permanecen inactivas hasta encontrar un nuevo antígeno. La reactivación puede resultar de una exposición natural microbiológica (infección), exposición a un antígeno microbiano, o dosis de refuerzo de vacunación. Esto es importante para una rápida multiplicación y diferenciación que conlleva un incremento de niveles de anticuerpos en 4 – 7 días. (86)

Las células de memoria continúan su maduración durante varios meses y son importantes para la persistencia de células que tienen en su superficie receptores de inmunoglobulina de alta afinidad, que los anticuerpos producidos como resultado de la respuesta primaria. Cuando se reactivan las células B de memoria se producen anticuerpos de alta afinidad. Los anticuerpos de respuesta a polisacáridas (PS) son independientes desde células T ayudantes y no involucran una reacción del centro germinal, estos son presentados al sistema inmune durante la infección bacteriana o después de la vacunación. Esto es importante para la rápida inducción de una ola de anticuerpos de corta vida produciendo células plasmáticas. Se produce por una secuencia de eventos: primero, inyectada la PS, se difunde por los vasos linfáticos hacia los nódulos linfáticos, allí entran a los senos marginales y son capturados por los senos de macrófagos subcapsulares que los translocan a la zona de células B marginal. Los antígenos de PS son expuestos a un largo número de células B y se unen a unas pocas células que llevan inmunoglobulinas capaces de reconocer a esas partículas antígeno de PS con suficiente fuerza. (86)

1.4.3 Vacunas contra la COVID-19. Eficacia, efectividad e impacto

Una veintena de vacunas han sido aprobadas en todo el mundo desde el 2020. En el curso de la evolución de la pandemia, se desarrollaron en un tiempo sin precedentes, en la actualidad, hay vacunas de alcance mundial y otras de alcance nacional. (87) De acuerdo con su clasificación, se han descrito como: de la tecnología ARN mensajero de alianza Pfizer y BioNTech comercializada con el nombre Comirnaty (BNT162b2) y la de la empresa estadounidense Moderna, conocida como Spikevax (mRNA-1273). Dos vacunas desarrolladas con la tecnología vector viral fueron la AstraZeneca, producida en colaboración con la Universidad de Oxford y la Janssen-Cilag del laboratorio Johnson & Johnson.

El 18 de noviembre de 2020, se publicó por primera vez los resultados de la eficacia de la vacuna de Pfizer y de BioNTech estaba en el 95,0 %. (88) El día 23 del mismo mes, la universidad de Oxford anunció los resultados de AstraZeneca con un 90,0 % de eficacia para la infección. (89) El 30 de noviembre se mostró que la vacuna Moderna tenía una alta eficacia con el 94,1 %. (90) El 31 de diciembre del mismo año, la OMS publicó el primer autorizo de uso de emergencia para una vacuna anti COVID-19, haciendo de la vacuna Pfizer de BioNTech, la primera en estar disponible para la aplicación en poblaciones. (91)

De las vacunas aprobadas con alcance nacional en otros países se encuentran: las vacunas rusas Sputnik V, aprobada en unos 70 países; EpiVacCorona, CoviVac y Sputnik Light. China desarrolló vacunas en sus laboratorios Sinopharm con dos fármacos (CoronaVac y RBD-Diner). (82)

Diversos estudios de impacto de estas vacunas se realizaron internacionalmente y muestran altos porcentajes de protección. Se ha observado que una vez alcanzado alrededor de un 70,0 % de la cobertura de vacunación, hay una caída de la tasa de incidencia de COVID-19, y por tanto, menor riesgo de morir en las localidades con alta cobertura. Se evidencia que se reducen las hospitalizaciones y los ingresos en las salas de cuidados intensivos. (92) Así por ejemplo, en un

estudio realizado en Estados Unidos, se obtuvo la reducción de la tasa de incidencia de 9,0 % a un 4,0 % sobre todo con una disminución en el grupo de adultos mayores de 65 años. Se logró una reducción de la hospitalización, los ingresos en las unidades de cuidados intensivos y la muerte de 63,5 %, 65,6 % y 69,3 % respectivamente. Otro reporte de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, revela que en las personas totalmente vacunadas, la infección ocurre en una pequeña fracción. (93)

Un estudio realizado en Guangdong, China, donde evaluaron la asociación entre la carga viral y la transmisión en las personas vacunadas, se demuestra que la alta cobertura de vacunación mitiga la transmisión aún ante la presencia de la variante Delta. (94) Trabajos realizados en Buenos Aires, Argentina, evidenciaron con un análisis espaciotemporal, que había asociaciones entre conglomerados con reducción de las muertes esperadas en personas de 70 años y más, con conglomerados con aplicaciones de las vacunas. (95)

En general, los estudios evidencian que la efectividad varía de acuerdo a la edad de las personas, tiempo de inmunización y la variante que se encuentre circulando en la región donde se realice la evaluación. Así, para prevenir la infección, la vacuna BNT162b2, en las personas menores de 60 años muestra una efectividad entre 66,0 % y 90,0 % en países como Israel, Dinamarca, Escocia. (96,97,98,99)

En la región de las Américas se ha evaluado la efectividad de las vacunas ARN mensajero para prevenir la infección, las hospitalizaciones, los ingresos en las unidades de cuidados intensivos y la muerte, los resultados demuestran que la efectividad oscila entre 83,0 % y 90,0 %. Estas evaluaciones se realizaron en Chile, Argentina, Estados Unidos y Canadá. (100,101)

1.4.4 Vacuna Abdala contra el SARS-CoV-2

Abdala es una vacuna anti COVID-19 de subunidad proteica, basada en el antígeno viral del dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés receptor-binding domain) expresado de forma

recombinante que emplea la levadura *Pichia pastoris* como vector de expresión adyuvado a gel de hidróxido de aluminio. (102) El RBD se define por su unión al receptor ACE-2 y la producción de anticuerpos que reconocen epítomos conformacionales que resultan esenciales para la neutralización eficiente de la infección de células humanas por el virus SARSCoV-2, que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19. (103)

Esta vacuna tiene una alta capacidad inmunoestimulante, y las personas vacunadas con ella, alcanzan títulos de anticuerpos similares a las de otras vacunas aprobadas, como la Pfizer-BioNTech. (104) En el estudio de ensayo clínico fase I-II, (105) fue demostrado que induce respuestas inmunes humorales contra el SARS-CoV-2, en adultos de 19 a 80 años de edad y se probó su seguridad, con solo eventos adversos leves y moderados.

Se administra en un esquema de dosis de 0,5 mL, vía intramuscular (IM) en los días 0-14-28. En estudio clínico fase III, mostró una eficacia de 92,28 % con un intervalo de confianza de 85,74 % a 95,82 % frente a la enfermedad sintomática y 100,0 % en la prevención de la enfermedad sintomática severa y la muerte. Además, permite dosis de refuerzo y combinarse con otras vacunas, (106) es una vacuna eficaz que cumple los requisitos exigidos por la OMS para estas.

Ha sido aprobada para uso de emergencia en países como Vietnam, Venezuela, Nicaragua, Islas San Vicente y Las Granadinas, y México. Además, obtuvo el uso de emergencia en niños de 2 a 11 años el 22 de octubre de 2021, en quienes ha sido ampliamente aplicada.

1.5 Métodos de estudios de efectividad de vacunas

La efectividad se evalúa mediante estudios epidemiológicos observacionales, principalmente de cohortes y de casos y controles, Estas mediciones se realizan una vez que la vacuna está comercializada, y forman parte de los estudios de fase IV o estudios post-autorización. (107) A diferencia de los estudios experimentales, los estudios observacionales suelen ser menos controlados, en la evaluación de efectividad de las vacunas, los estudios observacionales tienen

como objetivo simular un ensayo aleatorizado en el que las personas vacunadas y no vacunadas sean comparables en cuanto a tener la misma probabilidad de estar expuesta al agente y de tener igual desenlace, independientemente de la diferencia de si han recibido la vacuna o no. (108) Aunque no se puede garantizar la comparabilidad, algunos diseños ayudan a aproximarlos a la realidad.

En cuanto a la temporalidad, la evaluación debe comenzar poco después del despliegue de la vacunación porque la estimación suele ser menos sesgada, debido al efecto inmediato evidente en la población diana. Dentro de los diseños más usados se destaca los estudios de cohortes, (108) en estos se sigue una población con un estado de vacunación conocido durante cierto período, la incidencia de la enfermedad leve, moderada, severa o la muerte, se determina en las personas vacunadas y no vacunadas, este método puede ser prospectivo y retrospectivo.

Como ventaja de los estudios de cohortes se identifica, que los resultados se comunican fácilmente a los encargados de formular políticas y a los interesados directos, estiman la carga de la enfermedad en una población y, pueden medir el impacto de la vacunación. Por otra parte, son más fáciles de interpretar cuando se realizan temprano, cuando el suministro de las vacunas es limitado, y pueden usarse para estudiar infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas. (109,110)

Tienen la desventaja de requerir de un tamaño grande de muestra y tienen un gran costo, debido al seguimiento de las personas en el tiempo. Las personas vacunadas suelen ser diferentes a las no vacunadas, por lo cual, se recomienda el uso del emparejamiento en ellos, o el control de variables confusoras en la fase de análisis de la investigación.(108)

El estado de vacunación es difícil de determinar en cohortes retrospectivas que carecen de buenos registros, es decir, se requiere de registros confiables. Si son prospectivos, puede presentarse un dilema ético en el seguimiento de las personas no vacunadas en las cuales se recomienda la

vacunación. (108) La fórmula más empleada para el cálculo de la efectividad vacunal (VE, por sus siglas en inglés, vaccine effectiveness) es $1-RR$. Donde el RR es el riesgo relativo, que expresa la relación por cociente entre la tasa de casos en vacunados y la tasa de casos en no vacunados. (110,111)

En la presente investigación, la autora se posiciona ante un estudio de cohorte retrospectivo, debido al contar con registros confiables, la notificación de los casos reclutados de un sistema único de salud, permitieron realizar mediciones de efectividad. La posibilidad que ofrece este diseño de arribar a resultados sobre el impacto de la vacunación en la población, fue factible para la investigación.

Otros estudios que se describen para la evaluación de efectividad de vacunas, son los de casos y controles, donde los sujetos se seleccionan por la presencia o ausencia de la enfermedad que se desea prevenir, se busca los antecedentes de exposición a la intervención, en este caso la vacunación, en ambos grupos. Se recomienda hacer el reclutamiento de casos y controles al mismo tiempo, en un contexto de alta incidencia con el fin de reducir las diferencias de exposición que varían en función del tiempo. En estos diseños, la VE expresada en porcentaje, se calcula mediante la Odds Ratio. Como ventajas tienen que son de menor costo y tiempo, y permiten realizar evaluaciones de otras variables como la cantidad de dosis y la duración de la protección, (112) como desventaja, se describe el sesgo en la comparación. (113)

En países donde la cobertura de vacunación es elevada, los diseños de casos y controles son más difíciles de lograr, una alternativa para esta limitación, son los estudios de cohortes, los cuales permiten explorar los efectos indirectos de la vacunación, incluyendo la protección por inmunidad colectiva. (114) Al analizar estas limitaciones, dada la circunstancia de cobertura elevada, la autora de la presente investigación considera mayor correspondencia con el uso del diseño de cohorte.

Otra forma de evaluar la efectividad, es mediante los estudios de casos controles de test negativos, realizados en personas que acuden al sistema de salud para realizarse la prueba diagnóstica debido a que presentan síntomas similares a la enfermedad que se desea prevenir. Los positivos, son casos y los negativos son controles, como ventaja, la presencia de síntomas similares, es una característica de emparejamiento, el estado de vacunación se recoge antes del diagnóstico, reduciendo el sesgo de clasificación que se produce en los estudios de casos y controles tradicionales. Como desventaja se identifica que puede suceder la clasificación errónea de falsos negativos, pues tanto los casos como los controles, tienen enfermedad similar como sucede en la COVID-19, dado por la sensibilidad media de los test de PCR. Se recomienda que los casos y los controles deben emparejarse o el análisis debe ajustarse en función del tiempo.

El método de cribado es el más sencillo, en él se necesita la proporción de casos notificados entre los vacunados, y la cobertura de vacunación de la población estudiada. Presenta como ventaja que es de bajo costo, y como desventaja que la cobertura se modifica en el tiempo, sobre todo ante campañas de vacunación aceleradas, como es el caso del presente estudio. (115)

1.6 Evaluación de impacto, métodos más utilizados

Al estudiar el impacto de las campañas de vacunación, se valora el efecto de la exposición, el cual se define como la magnitud del cambio en una enfermedad o en otro resultado en salud causado por la exposición. En este caso se distinguen dos niveles de exposición: la exposición a la vacuna a nivel individual, cuyo efecto se mide en las personas vacunadas; y la exposición al programa de vacunación a nivel poblacional, que puede modificar la transmisión del patógeno en el conjunto de la población, y, por tanto, sus efectos se podrían observar tanto en personas vacunadas como en no vacunadas. De ello, se derivan varios efectos, ellos son los siguientes:

Efecto directo: es el obtenido a través de la efectividad vacunal, explicado anteriormente.

Efecto indirecto: es el efecto de la exposición poblacional al programa de vacunación, que se produce como resultado de la reducción en la transmisión del patógeno en la misma, se mide en las personas no vacunadas. (116)

Efecto total: es el efecto tanto de haber sido vacunado, como de estar en una población expuesta al programa de vacunación. Es la combinación de los efectos directo e indirecto en personas vacunadas. (116)

Halloran colaboradores denominaron el impacto como “efecto global”, (116) que es el efecto del programa de vacunación en el conjunto de la población, vacunados y no vacunados. Tanto el efecto total en los vacunados como el efecto indirecto en los no vacunados contribuyen al impacto. Se suele expresar como el porcentaje de reducción de la incidencia de enfermedad en una población, comparando la incidencia entre periodos antes y después de la vacunación. Este depende de las características intrínsecas de la vacuna, y también de las características del programa de vacunación, como la cobertura de la vacunación y los grupos diana de la vacunación. La figura 5 en el anexo 2, explica los elementos señalados.

El impacto de una campaña de vacunación se define como el cambio en la incidencia de una enfermedad prevenible por vacuna, comparada con la incidencia antes de la incorporación de la misma. (117) Estos estudios también se realizan por estudios descriptivos de morbilidad y mortalidad aplicando el método de diferencias simples o diferencias en diferencias. La desventaja de medir el impacto con estos indicadores clásicos, es que solamente se puede observar lo que ocurrió, no lo que hubiera ocurrido sin la intervención. Uno de los aspectos a considerar en los estudios de impacto, es que sean controlados por prácticas que se mantengan estables independientemente de la introducción de las vacunas. En ese caso, se trata de factores externos ajenos a la vacunación que podrían modificar los resultados del impacto, por ejemplo, los cambios en los patrones de la atención.(117)

Según la guía de evaluación de efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2, los estudios de impacto previo y posterior son más apropiados para las enfermedades endémicas que presentan características epidemiológicas anuales uniformes, de lo contrario, son muy difíciles de interpretar. En el caso de la COVID-19, existe como referencia de la incidencia solo dos años de recopilación de datos antes de la vacunación y la transmisión del virus ha sido variable, debido a la intervención con medidas no farmacológicas en distintas zonas geográficas y se han registrado ondas epidémicas a lo largo del tiempo.

En la presente investigación, se tiene en cuenta esta metodología por tratarse de una sola zona geográfica, con igual condición en cuanto a las medidas no farmacológicas antes y después de la intervención en el período evaluado. Además, se sugiere el uso de tasas de pruebas diagnósticas, o el porcentaje de resultados positivos, que durante el análisis de impacto no variaron. La evaluación del impacto considerando la introducción progresiva de la vacuna por zonas geográficas es uno de los factores a tener en cuenta, esta es aplicable en La Habana, puesto que la vacunación ocurrió de forma escalonada, lo cual permitió la comparación entre municipios vacunados y no vacunados según orden de municipios intervenidos.

Una de las metodologías recomendadas, es el Impacto Causal, este se refiere a los resultados que se producen en las unidades de análisis después de una intervención de acuerdo a alguna variable de interés. (118) En ella, existe una causa y un efecto, la causa, es el cambio de una política o la implementación de un programa nuevo; el efecto, es el resultado que se atribuye directamente a la política o al programa nuevo. El impacto, en este caso, es la diferencia entre el resultado que se observa con la intervención y el resultado que se observaría si no se hubiera intervenido. La variable de respuesta es una serie de tiempo, así el efecto causal de interés es la diferencia entre la serie observada y la serie que pudo haber sido observada si la intervención no hubiera tenido lugar. Dentro de ellos existe el Método de Series Estructural Bayesiano, diseñado

por Broderson (32) que en contraste con los esquemas clásicos de diferencias en diferencias, permite inferir la evolución temporal del impacto atribuible, incorporar antecedentes empíricos sobre los parámetros en un modelo completamente bayesiano, y de manera flexible, acomodar múltiples fuentes de variación, incluidas las tendencias locales, la estacionalidad y la influencia variable en el tiempo de covariables (grupo control) contemporáneas.(32)

La robustez de la construcción de este método consiste en la construcción de un contrafactual basado en la idea de combinar un set de candidatas variables predictoras en un sencillo control sintético. (119,120) En ello, existen tres fuentes de información disponibles para construir un adecuado control sintético; el primero, es el comportamiento de la serie de tiempo antes de la intervención, el segundo es el comportamiento de otras series de tiempo que son predictivas de la serie objeto antes de la intervención. Tales series de control, pueden estar basadas en la misma variable, por ejemplo, series de tiempo de casos de COVID-19, en una región diferente, donde no se haya realizado la intervención. Esta selección es hecha en la parte pre-intervención, pero su valor permite predecir el contrafactual post-intervención. (32) La tercera fuente de información es el conocimiento sobre los parámetros del modelo obtenido.

Las tres fuentes de información se combinan usando un modelo de estado-espacio de series de tiempo, donde un componente de estado-espacio es una regresión lineal en los predictores contemporáneos (controles). (32) Permite desarrollar un modelo promedio con el set de coeficientes de regresión, y como resultado, se computa una distribución posterior de serie de tiempo contrafactual, dado el valor de la serie objetivo en el período pre-intervención y solo con el valor de las series de control en el período post-intervención. La diferencia entre los datos observados y la contrafactual intervención es el impacto causal inferido de la intervención.

A continuación, se plantearán los factores que influyen en el análisis de la efectividad de las vacunas, reflejadas en la Guía de Evaluación de Efectividad de las Vacunas anti SARS-CoV-2,

publicada por la OMS, y una reflexión sobre la situación en Cuba y en La Habana, que permitió su control en el diseño y en el análisis.

1.7 Factores que influyen en el análisis de la efectividad de la vacuna.

Como se planteó anteriormente, las evaluaciones de la efectividad de las vacunas deben realizarse poco después de las campañas de vacunación, ya que se produce una estimación menos sesgada. En muchos grupos etarios, la cobertura de vacunación puede llegar a ser muy alta y rápida, lo que dificulta la mayoría de los análisis, por lo cual, es importante observar la cobertura de vacunación según edades estudiadas. En el caso de Cuba, la campaña de vacunación fue dirigida a todas las personas mayores de 18 años, por lo cual, previo a la exposición de los resultados, se realizó una caracterización de la población estudiada, para ser considerada en el análisis. En esto influye la velocidad de la vacunación, porque, cuando es muy rápida, no da tiempo a registrar las tasas de incidencia en las zonas vacunadas y no vacunadas. En el caso de La Habana se cuenta con registros diarios de casos graves y fallecidos que se utilizaron en el estudio retrospectivo.

Otro elemento a tener en cuenta es que en las zonas donde la aceptación de las vacunas es rápida, para evitar quedar con un grupo de comparación sesgado, se recomienda que la evaluación debe realizarse durante un período de varios meses. En la literatura se enfatiza, que, en las vacunas altamente efectivas es posible que las repercusiones del sesgo sean menos significativas, ya que es probable que las estimaciones de la efectividad, después de la introducción, sigan siendo lo suficientemente altas como para no realizar cambios en la política de vacunación que ha establecido.(108) A pesar de no poder realizar la evaluación de efectividad en La Habana durante varios meses, debido a la alta cobertura alcanzada, (solo en julio y agosto de 2021), en su lugar, se realizó un análisis de series cronológicas durante los siguientes siete meses,

para observar el comportamiento epidemiológico de las variables gravedad y mortalidad en la población estudiada.

Otros autores plantean que para la gravedad y las tasas de mortalidad por COVID-19, hay que controlar la edad y el sexo, se ha observado tasas más altas de ingresos hospitalarios, en cuidados intensivos y tasa de muerte en personas mayores y hombres. También las con comorbilidades, tienen mayor relación con la edades avanzadas.

Los factores de situación de pobreza y la disminución del acceso a la atención hospitalaria, contribuyen a las altas tasas de enfermedad grave y a la muerte, los cuales son recomendados para controlarlos en el análisis. La característica de la universalidad del Sistema de Salud Cubano, dio la oportunidad de que las personas fueran atendidas, no obstante, como consecuencia del agotamiento de las capacidades de las camas hospitalarias, se crearon centros hospitalarios que pudieran dar cobertura a la atención de personas graves. La pesquisa, como estrategia de identificación temprana de los casos fue un elemento que caracterizó a las acciones para el enfrentamiento a la epidemia en Cuba, lo cual propició atención a las personas diagnosticadas.

La incidencia es otro aspecto a considerar, según la guía de evaluación de vacunas contra el SARS-CoV-2, cuando la incidencia de COVID-19, es baja, se requiere de mayor tiempo para realizar los estudios de efectividad. En el caso del presente estudio, este criterio pudo ser controlado porque la evaluación transcurrió diferenciando las olas epidémicas, caracterizadas por una alta incidencia en la ola Delta y un aumento de casos durante la Ómicron. Según el Grupo de Trabajo Clínico de COVID-19 de la Coalición para las innovaciones en la preparación ante epidemias, sugiere que el criterio de valoración principal para la evaluación de efectividad debe ser el COVID-19 confirmado virológicamente. Este criterio fue tenido en cuenta en la evaluación realizada, referido en el diseño metodológico, donde se expresa que como caso se consideró a las personas diagnosticadas con la prueba PCR positiva. Otra cuestión importante, es la vigilancia

continua del escape viral de la inmunidad inducida por la vacuna. Este elemento se tuvo en cuenta en el análisis ante la presencia de la variante Delta que estaba circulando en el momento del estudio.

1.8 Antecedentes de aportes científicos y métodos utilizados en la evaluación de vacunas cubanas

Como antecedentes de aportes científicos y metodológicos en investigaciones de evaluación de efectividad e impacto de vacunas cubanas, se identifica lo siguiente: tienen en cuenta factores de riesgo de la enfermedad en cuestión, consideran los serotipos de los virus, han estimado la efectividad en escenarios controlados, evalúan el efecto poblacional, el impacto en indicadores de salud, la resistencia antimicrobiana, la hospitalización asociada a la enfermedad y la muerte, la duración de la efectividad, integran técnicas de análisis epidemiológico y de análisis de efectividad, ponen de manifiesto la eficiencia de la vigilancia centinela, evalúan el costo-beneficio, aportan nuevos conocimientos para el registro sanitario nacional e internacional y se han descrito diseños de análisis de clúster, caso control, estudios de cohortes, estudios de seroprevalencia y método de screenen. (121)

Los antecedentes metodológicos de estimación de efectividad e impacto de vacunas cubanas, permite concluir que dada las condiciones de campaña masiva y rápida en La Habana en medio de un escenario de epidemiológico no controlado, contar con registros validados, con recursos humanos en la recolección de datos –involucrado desde el primer nivel de atención, hasta el nivel central del Sistema Nacional de Salud-, permitieron obtener datos individuales y poblacionales íntegros y oportunos para seleccionar el diseño de cohorte retrospectivo. Además, para cumplir el objetivo de impacto el diseño de cohorte es idóneo, lo cual es una condición factible para realizar la investigación.

1.9 Limitaciones metodológicas en el estudio de la efectividad en la prevención de la muerte y la enfermedad severa.

Como se mencionó en la introducción del presente trabajo, la evaluación de la efectividad frente a la muerte causada por COVID-19, es de suma importancia para la Salud Pública, no obstante, se enumeran algunas limitaciones metodológicas en estos estudios. Una de ellas, es que existen fallecidos de COVID-19 sin haber sido diagnosticados previamente, principalmente en lugares donde las personas no buscan atención hospitalaria antes de morir, en el caso de Cuba, esta posibilidad es poco probable, debido a que como medida para controlar la transmisión, se realizaron pesquisas e ingresos en el hogar de casos diagnosticados. Otra limitación se refiere a que la incidencia por mortalidad es relativamente baja y sería difícil acumular suficientes casos para ser estudiados en entornos de países donde hay pocas personas mayores. La tercera limitación hace mención a la no obtención del estado de vacunación de todas las personas estudiadas, fundamentalmente en la mayoría de los países de bajos o medianos ingresos.

Por todo lo anterior, se recomienda realizar el estudio de efectividad para prevenir la mortalidad acompañada de otra característica como pudiera ser la gravedad, debido a que las muertes constituyen un subconjunto de esta variable, característica considerada en el presente estudio. Con respecto a las limitaciones antes mencionadas, en el caso de La Habana, la población es la segunda más envejecida del país, con un 22,0 % de personas de 60 años y más, por tanto, el impacto de la COVID-19 en la mortalidad fue alto en esta provincia.

Con relación al fallecimiento de alguna persona sin diagnóstico, esta limitación fue complementada con la estimación de la efectividad ante la enfermedad grave, como ha sido recomendado en la guía de evaluación de efectividad de las vacunas por la OMS. También, la característica de tener un sistema de salud único permite controlar la cantidad de personas graves que ingresan en los servicios de salud, como sucedió al diseñarse para la COVID-19, un sistema de información

estadístico que tributa información sobre esta variable desde la atención primaria de salud hasta el nivel central (Minsap).

En el caso de la enfermedad grave, se plantea que la hospitalización puede servir de criterio mínimo para la gravedad, pero esto puede variar en determinados entornos. En el caso de Cuba, una de las razones para la hospitalización incluyó siempre a pacientes que eran clasificados de riesgo, tanto por la edad como por las comorbilidades que padecían, aunque no tuvieran signos de complicación. Por esa razón, este criterio no pudo ser utilizado como definición de gravedad, por tanto, se tuvo en cuenta aquellos que estuvieran ingresados en las unidades de atención a pacientes graves, porque su estado clínico lo requería según el Protocolo Nacional de Actuación de COVID-19 implementado en el país, concordante con la definición de gravedad que estableció la OMS. (122)

1.10 Variables que deben ser controladas en los estudios de efectividad de las vacunas contra la COVID-19

Está determinado que el tiempo después de la vacunación hay que controlarlo, para que una persona desarrolle la respuesta inmunológica adecuada, debe transcurrir al menos 14 días después de recibir la tercera dosis de la vacuna Abdala. Este factor se tuvo en cuenta en el análisis.

Cobertura de vacunación: para realizar el análisis debe tenerse en cuenta el porcentaje de personas vacunadas en el territorio evaluado. Se puede producir un sesgo con una cobertura baja (menor de 10,0 %) debido a que al tratarse de un mayor número de personas no vacunadas se presenta una mayor probabilidad de contagio entre ellas, hecho que favorecería la efectividad de la vacuna. En el caso de una cobertura de vacunación elevada (mayor de 90,0 %), (108) las personas contagiadas serían las vacunadas, pero con características propias de enfermedades crónicas, inmunosupresoras, edad superior a 60 años, entre otras. Este caso sería desfavorable para la efectividad. En el momento en que se inició el análisis del estudio la cobertura de

vacunación en La Habana transitó desde 18,0 %, hasta el 80,4 %, valor adecuado para la evaluación.

La clasificación adecuada de la exposición: una clasificación correcta de las personas expuestas a la vacunación, estratificadas en, no vacunadas, parcialmente vacunadas y totalmente vacunadas, permite establecer relaciones precisas con la variable dependiente, en este caso la gravedad y la muerte. En la presente investigación se controló el estado de exposición según el número de dosis de vacuna recibida por el individuo, este dato fue verificado en el registro de vacunación utilizado. También el uso de técnicas estadística como la regresión de Cox con covariable variable en el tiempo, (123) contribuye a minimizar este sesgo, donde se tiene en cuenta que dicha covariable es la variación del estatus de vacunación de los individuos seguidos en el tiempo desde no vacunado hasta completamente vacunado. Se considera que existe una covariable (estado de vacunación) que se mide desde el inicio del estudio, pero su efecto sobre el resultado (gravedad o muerte) no es constante durante el tiempo de seguimiento, por ser inconstante, es decir, variable en el tiempo.

Las personas con infección previa por COVID-19, deben excluirse en el análisis por presentar ya una inmunidad adquirida. Conocer cuántas personas presentó la infección antes de la vacunación, facilitó el control de esta variable en el presente estudio, ya que fueron notificadas en los registros del Minsap.

Indicador indirecto de situación socioeconómica: esta variable corresponde tenerse en cuenta con relación a la probabilidad de infección, según la situación de los territorios estudiados y la probabilidad de recibir la vacuna. Como se explicó anteriormente, la universalidad del Sistema de Salud, dio accesibilidad a todas las personas que cumplían con las condiciones requeridas para la vacunación. No obstante, se realizó un análisis controlado por municipios de La Habana.

Cumplimiento de las intervenciones no farmacológicas (uso de mascarilla, distanciamiento social): con respecto a esta característica, el comportamiento responsable, favorece la efectividad de la vacuna sobre todo si las personas que deciden vacunarse se preocupan más por cuidarse del contagio. En el presente trabajo, esta es una limitación en el análisis individual en las personas estudiadas, aunque en el momento del estudio se exigía en el país, por decreto, el uso obligatorio de mascarillas, se prohibieron las actividades en los lugares cerrados, así como la aglomeración de personas. También se mantenía una vigilancia estrecha de viajeros procedentes de otros países. Este aspecto, en cierta medida permitió evaluar de forma homogénea la efectividad en este contexto.

1.11 Modificadores del efecto

La edad es una variable importante, la respuesta inmune se afecta en las personas mayores de 60 años, fenómeno que se conoce como efecto de la inmunosenescencia. Este se refiere a los cambios en el sistema inmunológico relacionados con las edades avanzadas que conducen a una reducción progresiva de su capacidad para desarrollar respuestas celulares y de anticuerpos eficaces a infecciones y vacunas. (124) En las UCI las edades más representadas son los mayores de 60 años, sin embargo, que esto no es bien conocido (125) y a veces se observa una inmunidad muy positiva en estas personas.

Enfermedades crónicas: algunas comorbilidades constituyen factores de riesgo de la evolución al espectro severo de la COVID-19, entre ellas se encuentran: Enfermedad cardiovascular, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad pulmonar crónica, Cáncer, Enfermedad renal crónica, Obesidad y Enfermedad Cerebrovascular. En el presente trabajo estas variables no fueron exploradas debido a que no se contaba con los antecedentes patológicos de la totalidad de la población estudiada, esta característica debe ser valorada en futuras investigaciones.

Variantes circulantes: los virus están en constante mutación y lo hacen de forma aleatoria. (126)
En el caso del presente trabajo, se consideró el análisis en las olas epidémicas donde circularon la variante Delta y Ómicrón, para tener en cuenta los posibles escenarios que modificaran el efecto.

1.12 Duración de la protección

Según la literatura revisada, (127) algunas vacunas muestran una alta efectividad contra la gravedad y la muerte en un tiempo prolongado, otras aún no lo han evidenciado en el período mayor a seis meses. (128,129) La posibilidad de que los vacunados contraigan la infección y contagien a otras personas ha sido motivo de investigación y de búsqueda de evidencia de la duración de la efectividad, (130) la protección de las vacunas frente al virus, pueden mitigar la posibilidad de infección de los vacunados. (131,132,133)

Algunos estudios evidencian que la duración de la respuesta inmunitaria frente a las vacunas disminuye con el tiempo, con datos de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BNT) y Moderna, se observa una caída importante del título de anticuerpos y células neutralizantes con la consiguiente disminución de la respuesta frente a las variantes en circulación. (134,135)

1.13 Consideraciones del capítulo I

Los aspectos abordados en este capítulo, constituyeron la fundamentación teórica y empírica en el desarrollo de los métodos para alcanzar los objetivos de esta tesis. El análisis de la epidemiología de la COVID-19 en Cuba y en La Habana, las características del virus, los métodos utilizados en los estudios de efectividad e impacto de las vacunas y sus limitaciones, denotan que la evaluación de la efectividad de una vacuna es compleja para muchas enfermedades, pero lo es en especial contra el SARS-CoV-2, donde la comprensión fundamental del patógeno aún está en evolución. En el Anexo 2, se expone un esquema general de la metodología empleada y evidencias generadas para la obtención de los resultados El conocimiento generado en este

capítulo permitió hacer un análisis integral y discusión de los resultados que se describen en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO II

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ABDALA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD SEVERA Y LA MUERTE POR COVID-19. LA HABANA, 2021

CAPÍTULO II
EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ABDALA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD
SEVERA Y LA MUERTE POR COVID-19. LA HABANA, 2021

El objetivo de este capítulo fue estimar la efectividad de la vacuna Abdala en el mundo real para prevenir la enfermedad grave y la muerte por COVID-19 en personas adultas de 19 años y más, total y parcialmente vacunadas en La Habana, en comparación con aquellos que no estaban vacunados. Las estimaciones obtenidas para la efectividad de Abdala se contrastaron con los pronósticos de efectividad de la vacuna, realizados en el momento de la evaluación, considerando una efectividad de la vacuna del 70,0 %, 90,0 % y ninguna vacunación, para producir un análisis de sensibilidad para estas estimaciones.

Estos resultados fueron publicados en un artículo de la revista *The Lancet Regional Health Americas*, (136) el 24 de septiembre de 2022, los cuales constituyeron una evidencia de alto rigor científico. En este capítulo, es pertinente mostrar algunos procedimientos metodológicos que se consideraron para la realización del mismo.

Se realizaron tres seminarios constituidos por 17 expertos especialistas en microbiología, química, bioquímica, inmunología, epidemiología y medicina interna con experiencia en la evaluación de efectividad de vacunas. Se impartieron temas sobre los diseños de estudio de efectividad de vacunas, se identificaron indicadores de actualización de los registros de vacunación existentes, las técnicas estadísticas que se utilizan y las medidas de impacto epidemiológico que se analizan en los estudios de efectividad de vacunas anti COVID-19.

Se decidió realizar un estudio de cohorte retrospectivo, el cual fue pertinente, debido a la

disponibilidad de los datos y de fuentes de información confiables en correspondencia con el avance de la campaña de vacunación en La Habana. Se aprobó realizar el estudio con las variables enfermedad severa y la muerte, debido a que las variantes en circulación en el momento del diseño de la vacuna eran Alfa y Beta, las cuales fueron desplazadas por la variante Delta, 2,8 veces más transmisible, extendida en el país en el momento de la evaluación de efectividad.

De lo anterior se concluyó que la vacuna no evitaría la transmisión, pero sí potencialmente reduciría la probabilidad de agravar y de morir en los pacientes. Lo cual se debe a que los anticuerpos inducidos por el antígeno S original (que se encuentra en las vacunas), no bloquean de forma suficiente a la proteína S de las nuevas variantes.

Se realizó un entrenamiento en el manejo del registro de vacunación Andariego Vida. A través de otro grupo de expertos sobre estadísticas y registros médicos de salud, se discutieron y decidieron cuáles eran las posibles fuentes de información a utilizar para la medición de la efectividad y la medición del impacto de lo cual resultó una publicación. (33) El grupo estuvo constituido por dos médicos especialistas en Bioestadística, una Dra C. de la Salud Licenciada en Matemática y una Licenciada en Gestión de la Información y el Conocimiento, máster en Salud Pública. Seleccionados por los siguientes criterios: tener más de diez años de experiencia en el trabajo de Estadísticas de Salud, ser proveedores y usuarios del Sistema de Información Nacional de Salud, haber participado en el diseño del subsistema de información para la COVID-19 y haber participado en el diseño del flujo de la información y registro que se recolecta diariamente sobre la vacunación.

Al tener en cuenta los aspectos valorados en los talleres, se realizó una primera evaluación de efectividad para prevenir la enfermedad severa en los primeros siete municipios intervenidos en La Habana, entre mayo y junio de 2021. Los resultados (90,9%) permitieron demostrar el funcionamiento y confiabilidad de las fuentes de información y dieron una primera aproximación a

los resultados que se pretendían obtener. Se realizó una segunda medición de efectividad ante la enfermedad sintomática y la muerte en la provincia Matanzas que fue publicada como artículo original en la Revista Cubana de Salud Pública. (137) Esto permitió corroborar las mediciones realizadas en La Habana, siguiendo igual metodología, teniendo en cuenta que no existieran diferencias estadísticamente significativas entre las dos provincias para esta variable.

A continuación se expone el contexto de la investigación, método, resultados y discusión.

2.1 Vacuna cubana Abdala: Efectividad en la prevención de enfermedades graves y la muerte por COVID-19 en La Habana, Cuba; un estudio de cohorte

2.1.1 Contexto de la investigación

Evidencia antes de este estudio:

Se realizaron búsquedas en PubMed y en archivos de preimpresión (MedRxiv) de artículos publicados en inglés y español entre el 1º de diciembre de 2021 y el 28 de febrero de 2022, utilizando las palabras clave "COVID-19", "SARS-CoV-2", "vaccine", "vaccination", "effectiveness", "real world" y "cohort study". Se seleccionaron artículos que contenían información sobre la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en el mundo real. La búsqueda devolvió 268 estudios, 31 de los cuales fueron relevantes para este tema. Estudios anteriores se han centrado principalmente en la eficacia conferida por las vacunas de ARN mensajero, vectores virales y virus inactivados en países de ingresos altos y medios, pero los datos sobre la eficacia conferida por las vacunas de subunidades proteicas en países de bajos ingresos son limitados. Hasta donde se conoce, no existe una evaluación previa de la efectividad en el mundo real de la vacuna cubana Abdala.

2.1.2 Valor añadido de este estudio

El análisis de la efectividad de la vacuna de la subunidad proteica Abdala en condiciones reales es el primero que se realiza en Cuba y es similar a otros realizados en el mundo. Demuestra su alto efecto protector frente a las formas graves y la muerte por infección por SARS-Cov-2, con una pauta completa de tres dosis (0-14-28 días), en un escenario con un claro predominio de la variante de preocupación Delta. Asimismo, muestra que la estrategia de vacunación implementada, con un esquema reducido, aplicación acelerada y masiva en la población, proporcionó resultados satisfactorios contra enfermedades graves y fatales en adultos y puede ser viable en un país de bajos ingresos.

2.1.3 Implicaciones de toda la evidencia disponible:

Los datos de este estudio, comparados con otros en diferentes países, apoyan el beneficio de las vacunas contra el COVID-19 como medidas de Salud Pública y sugieren que su uso rápido, organizado y masivo es una estrategia correcta para controlar la pandemia, siempre considerando las características del sistema de salud. La incapacidad de las vacunas contra la COVID-19 disponibles para prevenir eficazmente la infección, su posible eficacia contra las diferentes variantes preocupantes, la duración de su protección a largo plazo y la necesidad de dosis de refuerzo son cuestiones que requieren mayor atención.

2.2 Métodos

2.2.1 Contexto del estudio

El estudio se realizó en La Habana, Cuba, que está conformada por 15 municipios con una población estimada de 2 137 936 habitantes al 30 de junio de 2021, según la Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI; www.onei.gob.cu).

Desde el inicio de la epidemia, la población de La Habana estuvo sujeta a las medidas generales establecidas por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), incluyendo el uso obligatorio de

mascarillas, el distanciamiento social, las restricciones de movimiento y el aislamiento de los casos positivos. Estas condiciones y pautas se mantuvieron durante todo el período de estudio. (138)

El 9 de julio de 2021, había 608 casos confirmados (284,4 por 1 000 000 de habitantes) y 3 muertes (1,4 por 1 000 000 de habitantes) en La Habana, que aumentaron notablemente, alcanzando un pico de 1994 casos (932,7 por 1 000 000 de habitantes) el 30 de julio y 10 muertes (4,7 por 1 000 000 de habitantes) el 1º de agosto (Figura 8). Hubo una mayor transmisión en los municipios con mayores densidades de población y una transmisión más apreciable en los grupos de edad pediátrica. De las variantes circulantes del SARS-CoV-2, Delta se detectó en Cuba a fines de abril, se propagó rápidamente por todo el país y reemplazó a otras variantes en julio, lo que resultó en una alta transmisión y dispersión de la enfermedad.

2.2.2 Diseño

Para estimar la efectividad en el mundo real de la vacuna Abdala, se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo que incluyó a personas de ≥ 19 años de edad, residentes en La Habana y no vacunadas al inicio del estudio, que recibieron posteriormente la vacuna durante una campaña de vacunación masiva. A partir de esta población, y después de considerar los criterios de elegibilidad, se formaron cohortes de estudio de acuerdo con el estado de vacunación: no vacunados y vacunados (parcial y totalmente), y seguidos durante 111 días. La inclusión en los tres grupos fue dinámica durante todo el período de estudio, los participantes que no recibieron la vacuna se contaron inicialmente en el grupo no vacunado hasta que recibieron su primera dosis, después de lo cual, pasaron al grupo parcialmente vacunado, donde permanecieron hasta que recibieron la tercera dosis y transcurrieron 14 días, luego fueron trasladados a la cohorte completamente vacunada. El sistema de atención primaria de salud de La Habana cubre a la población residente independientemente de su condición socioeconómica, política o cultural y género. Los datos de atención primaria de los registros de los consultorios de los médicos de

familia se vincularon con los resultados de las pruebas de laboratorio, los registros de vacunación, las historias clínicas de los pacientes y los formularios de encuestas epidemiológicas.

2.2.3 Exposición

La vacuna Abdala disponía de dosis suficientes para toda la población adulta habanera. La vacuna se administró gratuitamente por etapas en cada uno de los municipios de la ciudad, utilizando personal y sitios de vacunación debidamente acreditados por el CECMED y el Minsap. (29)

Para el propósito de este estudio, las personas se consideraron completamente vacunadas si habían recibido el esquema de vacunación completo y estaban ≥ 14 días después de su tercera dosis y parcialmente vacunadas si habían recibido 1-2 dosis o 3 dosis y menos de 14 días después de su tercera dosis. Aquellos que no cumplieron con este criterio fueron incluidos en el grupo no vacunado.

Se realizó un breve estudio de seguimiento de la cohorte durante 111 días (del 12 de mayo al 31 de agosto de 2021) a través de mecanismos de vigilancia implementados por el MINSAP. Para los individuos completamente vacunados, el seguimiento se llevó a cabo 14 días después de que se administró la tercera dosis de la vacuna, hasta la ocurrencia del evento o el final del estudio. Para los individuos parcialmente vacunados, el seguimiento se llevó a cabo después de que se administró la primera dosis hasta que se vacunaron por completo, la ocurrencia del evento o el final del estudio. Se observaron personas no vacunadas desde el inicio del estudio hasta la ocurrencia del evento, el final del estudio o la vacunación. La contribución mediana de los vacunados completos fue de 43 días-persona en riesgo, 42 días-persona parcialmente vacunados en riesgo y 34 días-persona no vacunados en riesgo.

El sistema de salud cubano se basa en la estrategia de atención primaria de salud y en un único modelo público integrado. Garantiza una cobertura sanitaria gratuita, equitativa y universal, apoyada por los consultorios del médico de la familia. Esto facilitó una vigilancia activa constante

a nivel comunitario, dirigida por médicos de familia y trabajadores de la salud. Durante la pandemia de SARS-CoV-2, esto permitió la detección diaria activa de casos sintomáticos y la notificación, así como la admisión y atención de todos los casos recién diagnosticados. (139)

2.2.4 Recopilación y abastecimiento de datos

Los datos sobre los participantes de la cohorte se obtuvieron del registro nacional en línea Andariego Higia (GEOCUBA, Cuba, <http://higia.andariego.cu>), una base de datos cuyo acceso está limitado a usuarios autorizados, que incluye, entre otros datos, un identificador único para cada individuo, información demográfica, la vacuna utilizada y las fechas en que se aplicaron las dosis, de acuerdo con el calendario de la vacuna. (29,140) La información sobre la cobertura vacunal se obtuvo del informe diario emitido por la Dirección Nacional de Estadística y Registros Médicos del Minsap.

El registro nacional en línea Andariego Higia se utilizó para obtener información sobre sus edades, sexo y área residencial. Los resúmenes de evolución clínica de los ingresados en salas designadas para pacientes graves con COVID-19 proporcionaron información sobre la gravedad de la enfermedad y la muerte. Los registros de casos de COVID-19 y los formularios de encuestas epidemiológicas del Minsap, incluyen la confirmación diagnóstica por parte de los laboratorios de microbiología del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-RT, STAT-NAT COVID-19 MULTI, Italia) utilizando muestras de hisopado nasofaríngeo, de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para PCR-RT, aplicado gratuitamente para la población general, incluidos todos los participantes en este estudio.

2.2.5 Participantes

Para el propósito de este estudio, se consideraron criterios de inclusión como tener 19 años o más de edad, no haber sido diagnosticado de infección por SARS-Cov-2 (prueba PCR-RT positiva) antes del inicio del estudio, ser residentes de La Habana y tener datos completos y precisos.

Fueron elegibles para el estudio 1 733 607 personas de ≥ 19 años cuyos datos estuvieran disponibles y registrados correctamente. De estos, se excluyeron 377 969: 52 260 cuyas pruebas PCR-RT confirmaron la infección por SARS-CoV-2 antes del inicio del estudio; 83 400 que recibieron una vacuna contra la COVID-19 distinta de Abdala; y 242 309 que tenían datos inexactos.

Los criterios de inclusión del estudio fueron cumplidos por 1 355 638 personas que se dividieron en dos cohortes: 1 324 205 individuos en la cohorte vacunada (1 223 350 completamente vacunados y 100 855 parcialmente vacunados), y 31 433 en la cohorte no vacunada (figura 8).

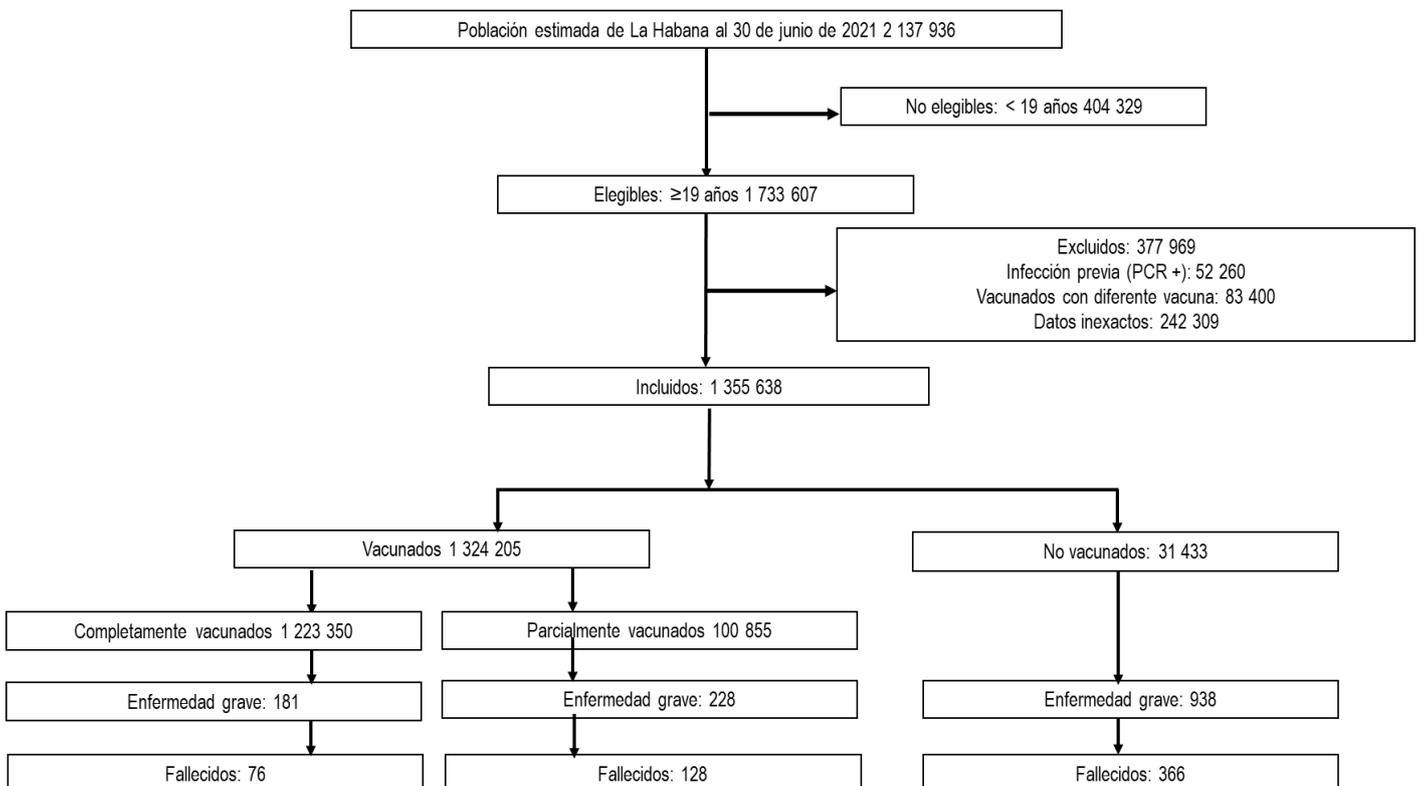


Figura 8. Participantes del estudio de efectividad de la vacuna Abdala: elegibilidad, exposición y resultados. La Habana, Cuba, 12 de mayo-31 de agosto de 2021.

2.2.6 Variables

En ambas cohortes, los resultados de COVID-19 medidos incluyeron enfermedad grave, definida por el Protocolo Nacional de Acción COVID-19 del Minsap (122) y muerte según la OMS. Todos los casos incluidos en el estudio fueron confirmados positivos para COVID-19 por PCR-RT.

Se consideraron los siguientes criterios para las variables:

Edad: se establecieron cuatro grupos 19-40, 41-60, 61-80, >80 años.

Infección por SARS-CoV-2: un individuo con o sin síntomas característicos de COVID-19, con una prueba PCR-RT positiva de una muestra de hisopo nasofaríngeo tomada en una institución de salud.

Enfermedad clínica grave por COVID-19: pacientes con fiebre, tos, polipnea, infiltrado/condensación en examen radiológico o ecografía pulmonar, saturación de oxígeno < 90 %, o que requirieron ventilación mecánica. (122)

Muerte por COVID-19: una persona que falleció como resultado de COVID-19 confirmado, con síntomas clínicamente compatibles con la enfermedad. (141)

2.2.7 Métodos estadísticos

Se estimó la efectividad de la vacuna con modelos de riesgos proporcionales de Cox, (123) utilizando el estado de la vacuna como una covariable variable en el tiempo para todos los individuos incluidos. Los resultados primarios de interés fueron la enfermedad grave y la muerte. Se censuraron a las personas que no les ocurrió el evento de interés al final del período de seguimiento (31 de agosto). La exposición se especificó de acuerdo con el estado de vacunación (completamente vacunado, parcialmente vacunado o no vacunado). La misma cohorte contribuyó

con el tiempo de persona en riesgo a las categorías de exposición no vacunadas y vacunadas, con todos los individuos comenzando en el estado no vacunado y haciendo una transición secuencial a través de estados de exposición vacunados hasta el resultado de interés o censurados en el punto del período de seguimiento.

Para las estimaciones brutas de la efectividad de la vacuna, solo se utilizó el estado de la vacuna como una covariable variable en el tiempo sin ajustes para el resto de las covariables. Para la estimación de la efectividad ajustada, se realizó el ajuste por la estratificación de la edad, el sexo y el municipio de residencia. Luego se estimó la efectividad específica de la vacuna para los grupos de edad, donde se implementaron modelos de Cox independientes ajustados a las covariables restantes (sexo y municipio de residencia). La efectividad de la vacuna (%) se estimó como $(1 - HR) \times 100$. Se utilizó el mismo procedimiento para calcular la efectividad en cada grupo de edad. Todos los modelos fueron implementados en el software estadístico R, utilizando el paquete de supervivencia.

Para evaluar si los resultados de efectividad se vieron afectados por las posibles diferencias en el acceso a los servicios de atención médica entre vacunados y no vacunados, se realizó un análisis de subgrupos de sensibilidad solo en individuos que se habían sometido a pruebas PCR-RT para detectar SARS-CoV-2 durante el período de estudio, como se propuso en Jara. (142)

Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad para contrastar los resultados de efectividad con modelos de pronósticos de infección y muerte por COVID-19, utilizados en La Habana en el período de estudio. El pronóstico fue realizado con un modelo matemático dinámico compartimental de ecuaciones diferenciales tipo Susceptible-Infectado-Cuarentena-Recuperado-Protegido-Fallecido-Vacunado para predecir los casos y muertes confirmadas diarias de COVID-19 en La Habana, (143) que podrían esperarse durante el período de estudio. Este tipo de modelo es estándar y se ha utilizado comúnmente en la modelación de la vacunación de otras

enfermedades inducidas por virus. (144,145) Este modelo permitió simular el efecto de la efectividad diaria de la vacuna en los casos y muertes por COVID-19 considerando una efectividad de la vacuna del 70,0 %; 90,0 %; y ninguna vacunación. Dado el contacto directo con una persona infectada, los vacunados tenían una probabilidad de enfermarse de $(1-\eta)$, lo que representa una estimación de la ineficacia de la vacuna. Los datos se analizaron con R (4.1.1), Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. Los casos de pronóstico se estimaron con el software MATLAB y Statistics Toolbox Release 2018b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, Estados Unidos.

2.2.8 Ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK)-CEI-IPK protocolo 31-21, noviembre de 2021. El estudio cumple con el marco bioético para este tipo de investigación médica. Los datos para el estudio provienen de registros del Minsap, responsable de recolectar notificaciones de enfermedades infecciosas, así como de vigilancia y manejo epidemiológico de la salud de la población, por lo que su uso no requiere consentimiento informado. Esta información está protegida y se preserva la confidencialidad de todos los participantes. Demostrar la efectividad de la vacuna Abdala contra COVID-19 proporciona información esencial y es el beneficio de este estudio.

2.3 Resultados

Durante el período de estudio del 12 de mayo al 31 de agosto de 2021, 1 355 638 personas cumplieron con los criterios de inclusión. De estos, 1 223 350 estaban completamente vacunados, 100 855 estaban parcialmente vacunados y 31 433 no estaban vacunados. La edad media fue de 49,5 años (Desviación Estándar: 18,2), por lo que la mayoría de los individuos tenían entre 19 y 40 años (469 383/1 355 638 [34,6 %]) y 41-60 años (507 362/1 355 638 [37,4 %]). En general, hubo más mujeres (52,0 %) que hombres y la mayoría de los participantes habitaron en los

municipios de Boyeros (10,8%) y Arroyo Naranjo (10,0%). Más del 70,0 % de los casos de enfermedad grave (946/1347 [70,3 %]) y muertes (441/579 [70,4 %]) se observaron en individuos >60 años y los hombres predominaron en ambos resultados (738/1347 [54,8%] y 312/570 [54,7%]), respectivamente. El mayor número de casos graves de enfermedad y muertes se observó en los municipios Diez de Octubre y Plaza (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la cohorte. Habana, 12 de mayo-31 agosto 2021

	Estado de vacunación				Resultado de COVID-19	
	No vacunados (n=31 433) (%)	Parcialmente vacunados (n=100 855) (%)	Completamente vacunados (n=1 223 350) (%)	Total (N=1 355 638) (%)	Enfermedad grave (n=1347) (%)	Defunciones (n=570) (%)
Edad						
19 – 40	11208 (35,7)	49001 (48,6)	409174 (33,4)	469383 (34,6)	79 (5,8)	21 (3,7)
41 – 60	12189 (38,8)	31715 (31,4)	463458 (37,9)	507362 (37,4)	322 (23,9)	108 (18,9)
61 – 80	6923 (22,0)	16142 (16,0)	290628 (23,8)	313693 (23,2)	638 (47,4)	277 (48,6)
>80	1113 (3,5)	3997 (4,0)	60090 (4,9)	65200 (4,8)	308 (22,9)	164 (28,8)
Sexo						
Masculino	11910 (37,9)	42261 (41,9)	596417 (48,8)	650588 (48,0)	738 (54,8)	312 (54,7)
Femenino	19523 (62,1)	58594 (58,1)	626933 (51,2)	705050 (52,0)	609 (45,2)	258 (45,3)
Municipios						
Arroyo Naranjo	2602 (8,3)	5916 (5,9)	126723 (10,4)	135241 (10,0)	124 (9,2)	47 (8,2)
Boyeros	1484 (4,7)	6101 (6,0)	138251 (11,3)	145836 (10,8)	102 (7,6)	41 (7,2)
Centro Habana	2796 (8,9)	6337 (6,3)	67613 (5,5)	76746 (5,7)	112 (8,3)	51 (8,9)
Cerro	1961 (6,2)	3654 (3,5)	64958 (5,3)	70573 (5,2)	70 (5,2)	23 (4,0)
Cotorro	1164 (3,7)	3404 (3,4)	52184 (4,3)	56752 (4,2)	40 (3,0)	15 (2,7)
Diez de Octubre	4379 (13,9)	12563 (12,5)	93346 (7,6)	110288 (8,1)	156 (11,6)	69 (12,1)
Guanabacoa	1388 (4,4)	6532 (6,5)	78447 (6,4)	86367 (6,4)	49 (3,6)	19 (3,3)
Habana del Este	1293 (4,1)	7578 (7,5)	109989 (9,0)	118860 (8,8)	87 (6,5)	28 (4,9)
Habana Vieja	1493 (4,7)	4245 (4,2)	44124 (3,6)	49862 (3,7)	54 (4,0)	24 (4,2)
La Lisa	1350 (4,3)	6210 (6,2)	75713 (6,2)	83273 (6,1)	108 (8,0)	40 (7,0)

	Estado de vacunación				Resultado de COVID-19	
	No vacunados (n=31 433) (%)	Parcialmente vacunados (n=100 855) (%)	Completamente vacunados (n=1 223 350) (%)	Total (N=1 355 638) (%)	Enfermedad grave (n=1347) (%)	Defunciones (n=570) (%)
Marianao	2795 (8,9)	8871 (8,8)	71964 (5,9)	83630 (6,2)	102 (7,6)	48 (8,5)
Playa	2756 (8,9)	12892 (12,8)	90576 (7,4)	106224 (7,8)	98 (7,3)	45 (7,9)
Plaza de la Revolución	2752 (8,8)	10074 (10,0)	72847 (6,0)	85673 (6,3)	136 (10,1)	72 (12,7)
Regla	918 (2,9)	1993 (2,0)	27580 (2,3)	30491 (2,2)	15 (1,0)	4 (0,7)
San Miguel del Padrón	2302 (7,3)	4485 (4,4)	109035 (8,8)	115822 (8,5)	94 (7,0)	44 (7,7)

Durante el seguimiento, se produjo la enfermedad grave por COVID-19 entre 181 individuos completamente vacunados, 228 individuos parcialmente vacunados y 938 individuos no vacunados, con tasas de incidencia por 10 000 días-persona de 0,03, 0,04 y 0,23, respectivamente (Tabla 2). Todos los participantes recibieron atención médica especializada en la UCI de los hospitales de La Habana. Se informó de muertes por COVID-19 en 76 pacientes que habían sido completamente vacunados, 128 pacientes parcialmente vacunados y 366 que no estaban vacunados. Entre las muertes por COVID-19, se observaron densidades de incidencia más bajas en las personas completamente vacunadas (0,01 por 10 000 días-persona) y parcialmente vacunadas (0,02 por 10 000 días-personas), en comparación con las personas no vacunadas (0,09 por 10 000 días-personas) (Tabla 2).

Tabla 2. Efectividad de la vacuna Abdala en la prevención de enfermedad grave y muerte por COVID-19. La Habana, Cuba, 12 de mayo-31 de agosto de 2021

Resultado	Tiempo total persona-día, días	Número de eventos	Densidad de incidencia por 10 000 días-persona	Razón de riesgo no ajustada (IC del 95%)	Cociente de riesgos instantáneos ajustado* (IC del 95%)	Efectividad de la vacuna (IC del 95%)
Enfermedad grave						

Resultado	Tiempo total persona-día, días	Número de eventos	Densidad de incidencia por 10 000 días-persona	Razón de riesgo no ajustada (IC del 95%)	Cociente de riesgos instantáneos ajustado* (IC del 95%)	Efectividad de la vacuna (IC del 95%)
No vacunado	40 550 127	938	0,23	-	-	-
Parcialmente vacunado	58 783 518	228	0,04	0,07 (0,06-0,08)	0,06 (0,05-0,07)	93,3 (92,1-94,3)
Completamente vacunado	51 071 360	181	0,03	0,02 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,02)	98,2 (97,9-98,5)
Muertes						
No vacunado	40 550 363	366	0,09	-	-	-
Parcialmente vacunado	58 783 994	128	0,02	0,08 (0,06-0,10)	0,06 (0,05-0,08)	94,1 (92,5-95,4)
Completamente vacunado	51 071 345	76	0,01	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	98,7 (98,3-99,0)

*Ajustado por edad, sexo y área de residencia

Se comprobó el supuesto de proporcionalidad para la exposición estado de vacunación, donde se obtuvo para la gravedad un valor de Ji cuadrado de 11,3 con una probabilidad asociada de 0,0035, lo cual significa que no se cumple el supuesto de proporcionalidad, condición que permite el análisis de la covariable variable en el tiempo. Para el fallecimiento el valor de Ji cuadrado fue 0,0291, con 2 grados de libertad y una probabilidad asociada de 0,99; lo cual significa que sí se cumple el supuesto de proporcionalidad, lo cual es aplicable a un modelo de regresión de Cox general.

La efectividad global estimada contra la enfermedad grave alcanzó el 93,3% (IC 95%: 92,1-94,3) en los vacunados parciales y el 98,2 % (IC 95 %: 97,9-98,5) en los vacunados completos (Tabla 2), con los números más altos en individuos de 19-40 años (99,4 [IC 95 %: 98,2-99,8] y >80 años (99,1 [IC 95 %: 98,6-99,4]) completamente vacunados (Tabla 3). Asimismo, la efectividad en la prevención de la muerte por COVID-19 fue mayor en los completamente vacunados (98,7 % [IC 95%: 98,3-99,0]) que en los vacunados parcialmente (94,1% [IC 95%: 92,5-95,4]) (Tabla 2). Del

mismo modo, las cifras más altas se observaron en personas completamente vacunadas de 19-40 años (99,5 [IC 95%: 95,2-100,0]) y 61-80 años (98,8 [IC 95%: 98,3-99,2]) (Tabla 3).

Tabla 3. Efectividad de la vacuna Abdala en la prevención de enfermedad grave y muerte por COVID-19 según edad. La Habana, Cuba, 12 de mayo-31 de agosto de 2021.

	Edad, años	Enfermedad grave		Muerte	
		Efectividad (%)	IC del 95%	Efectividad (%)	IC del 95%
Parcialmente vacunado	19-40	95,2	(90,3–97,7)	93,3	(77,4–98,0)
	41-60	94,3	(91,8–96,0)	96,3	(93,1–98,1)
	61-80	93,2	(91,3–94,6)	92,4	(89,3–94,6)
	>80	96,1	(94,5–97,2)	95,5	(93,0–97,0)
Completamente vacunado	19-40	99,4	(98,2–99,8)	99,5	(95,2–100,0)
	41-60	98,0	(97,0–98,6)	97,9	(96,3–98,8)
	61-80	98,7	(98,2–98,9)	98,8	(98,3–99,2)
	>80	99,1	(98,6–99,4)	98,7	(97,8–99,2)

*Ajustado por sexo y área de residencia (municipio).

Los análisis de sensibilidad de las posibles diferencias en el acceso a los servicios de atención médica entre vacunados y no vacunados por estado de inmunización, ajustados por grupo de edad, sexo y área de residencia, incluidos solo los individuos que tomaron un PCR-RT durante el período de estudio, mostraron estimaciones de efectividad de la vacuna contra la enfermedad grave COVID-19 y la muerte por encima del 90,0 % (Apéndice, Tablas S-I y S-II), similares a los del análisis principal; confirmando que la efectividad en la cohorte vacunada fue consistente. Estos resultados abordan la preocupación de que la efectividad de la vacuna observada podría verse afectada por el acceso a la atención médica porque todos los individuos incluidos en el análisis habían demostrado acceso al sistema de salud cubano.

Al comienzo del estudio, los casos diarios y las muertes reportados por el Minsap coincidían con los pronósticos que se alineaban con la efectividad de la vacuna del 90,0 %, pero en el punto medio del estudio, cuando la cobertura de vacunación era del 75,0 % al 80,0 %, los casos y las muertes comenzaron a disminuir constantemente. Esto fue mucho más evidente en las últimas semanas del período de estudio, indicativo de efectividad superior al 90,0 % y, por lo tanto, consistente con la efectividad estimada (Figura 10).

2.4 Discusión

Este estudio se realizó en condiciones reales en medio de la transmisión de la variante Delta de COVID-19, e incluyó un gran segmento de la ciudad más poblada de Cuba. Los resultados validan la alta efectividad de la vacuna contra la subunidad proteica Abdala en la prevención de la enfermedad grave y la muerte por COVID-19, cuando se mide a partir de los 14 días posteriores a la administración del esquema completo de tres dosis (después de la aplicación recomendada por el fabricante a los 0-14-28 días) (106,140) logrando el efecto deseado en un tiempo relativamente corto. En individuos parcialmente vacunados (1-2 dosis o 3 dosis y menos de 14 días después de su tercera dosis), se obtuvieron resultados similares para ambos resultados (efectividad de la vacuna 93,3 % y 94,1 % respectivamente).

La enfermedad grave tiene implicaciones importantes para la salud pública y la formulación de políticas, ya que no solo puede conducir a la muerte sino también a secuelas duraderas, con repercusiones sustanciales para las poblaciones y los sistemas de salud. Los resultados demuestran que la vacuna Abdala proporciona una protección sustancial para las poblaciones de adultos mayores y se suma a la base de conocimientos sobre la efectividad de la vacuna COVID-19 en el mundo real. En ambos resultados (prevención de la enfermedad grave y la muerte), la efectividad de la vacuna Abdala fue satisfactoria (>90,0 %) para todos los grupos de edad, y la vacuna ha recibido la autorización para uso de emergencia en varios otros países. (140)

En otros países se han notificado resultados similares en la prevención de enfermedades graves y muertes. (142,146,147) Las revisiones sistemáticas que incluyeron una amplia variedad de tipos de estudios y entornos, incluidos 107 estudios de efectividad de vacunas en el mundo real en adultos que cubrieron ocho vacunas en todas las plataformas de vacunas, demostraron una protección contra la infección grave por COVID-19 o la muerte en la población general de, al menos, el 60,0 % y la mayoría de las veces cerca del 100,0 %. (148,149,150) Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las variaciones en la eficacia estimada notificadas en otros estudios podrían deberse a diferentes diseños de estudio, entornos, protocolos de prueba, poblaciones de estudio, tipos de vacunas, calendarios e intervalos de tiempo considerados apropiados para medir mejor los efectos inmunológicos de cada vacuna. Se requieren más estudios de efectividad en el mundo real de mayor duración en países de ingresos bajos y medios, ya que la mayoría de estas investigaciones se han llevado a cabo en países de ingresos altos. (151)

Un problema importante no resuelto con respecto a las vacunas COVID-19 es su incapacidad para prevenir eficazmente la infección. Además, las autorizaciones para su uso se han otorgado a través de vías regulatorias aceleradas, con datos clínicos de apoyo limitados, por lo que es imperativo continuar la investigación para proporcionar información adicional y más sólida sobre su seguridad, eficacia, efectividad y protección a largo plazo; todos los cuales son importantes para considerar el riesgo, minimizar el daño y mantener la confianza del público a lo largo del tiempo.

Un estudio observacional en condiciones reales es difícil de realizar sin introducir sesgos, dada la falta de aleatorización de la vacuna y de equilibrio entre las personas vacunadas y no vacunadas con respecto al riesgo de contraer la enfermedad. Los principales sesgos de preocupación para este estudio (búsqueda y acceso a la atención médica, confirmación del diagnóstico, exclusión de personas con infección previa por COVID-19 y administración previa de la vacuna, entre otros)

coinciden con el sesgo descrito por la OMS. (152) En general, los análisis de sensibilidad ajustados de los individuos sometidos a prueba de PCR-RT por estado de inmunización fueron cualitativamente similares a los obtenidos al considerar la cohorte completa, y proporcionan evidencia empírica de que no se ven afectados por un posible acceso diferencial a la atención médica. No se puede descartar un posible sesgo de subpruebas, diagnóstico insuficiente y notificación insuficiente y debe considerarse como una limitación. Los tres fueron minimizados mediante la realización de pruebas confirmatorias PCR-RT a todas las personas con síntomas de COVID-19, así como a sus contactos, una práctica establecida en el Protocolo Nacional de Acción COVID-19 de Cuba (Versión 1.6) (122) y respaldada por las características del sistema de salud cubano descritas anteriormente. (139)

Para controlar el sesgo de infección previa, se excluyeron los que fueron confirmados positivos para SARS-CoV-2 (PCR+) antes del inicio del estudio. Durante el período de estudio, el número de pruebas se amplió considerablemente a nivel nacional, aumentando el número de PCR y pruebas de antígenos realizadas.

Los sesgos de selección y los efectos de confusión debidos a posibles desequilibrios causados por comorbilidades asociadas con la enfermedad fueron limitaciones potenciales inevitables y deben considerarse al evaluar este estudio. No fue posible corregir el sesgo de propensión a vacunarse ni la propensión a vacunarse temprano en el período de estudio. Tampoco se recogieron datos sobre etnicidad, considerando que Cuba es un país con una importante mezcla de razas entre la población y ningún grupo étnico particular comparte características económicas, culturales y sociales.

La clasificación errónea de los resultados debido a falsos negativos no se puede descartar por completo, incluso si se utilizó una prueba con alta especificidad del SARS-CoV-2. Finalmente, aunque los registros de vacunación pueden haber pasado por alto a algunos individuos vacunados

dentro del sistema de salud cubano, la recopilación automatizada de datos a través del Anadario. El registro HIGIA minimizó este efecto. Aunque la secuenciación genómica en La Habana detectó un cambio de beta a delta como la principal variante de preocupación con mayor circulación durante el período de estudio,(30) se carece de datos contextuales representativos de ese período.

El período de estudio abarca la situación epidemiológica más compleja de la epidemia de COVID-19 en La Habana. La campaña de vacunación acelerada y de alta cobertura llevada a cabo e incluyendo a toda la población (independientemente de su edad, sexo, color de piel, condición económica, religión o tendencias políticas), basada en la participación de la comunidad y apoyada por instituciones gubernamentales, contribuyó decisivamente a una rápida disminución de casos, enfermedades graves y muertes, permitiendo la recuperación de actividades sociales y productivas, incluida la apertura de aeropuertos, unas semanas más tarde, que continuó hasta hoy. Los resultados contribuyen a una mejor comprensión de los efectos de Abdala sobre la infección por SARS-CoV-2 y destacan la importancia de estos estudios para demostrar la protección de la vacuna contra enfermedades graves y muertes por COVID-19, y ratifican la utilidad de las vacunas como herramientas esenciales para controlar la enfermedad y mejorar sus resultados. Estos datos también pueden ser útiles para los formuladores de políticas de salud para su uso en el control de COVID-19 en sus respectivos entornos.

El seguimiento de estos valores de efectividad a lo largo del tiempo y la necesidad de aplicar dosis de refuerzo para mantener una protección efectiva son tareas pendientes que requieren investigación adicional. Sin embargo, merece la pena repetir que las vacunas por sí solas no resolverán los problemas asociados con la pandemia. El éxito en el cumplimiento de estos desafíos requiere un sistema de salud capaz de actuar de forma rápida y organizada. Esta fue una gran fortaleza que contribuyó a la capacidad de lograr resultados en un tiempo comparativamente corto.

2.5 Conclusiones del capítulo II

La vacuna Abdala mostró una alta efectividad en la prevención de la enfermedad grave y la muerte en condiciones reales. La elevada efectividad en las personas vacunadas con dos dosis, constituyó un hallazgo, debido a que los estudios clínicos de la vacuna, solo revelaron valores de eficacia en personas vacunadas con esquema de tres dosis más 14 días. Se deben realizar estudios donde se explore la protección de la vacuna a largo plazo y ante la enfermedad sintomática, así como la conveniencia de dosis de refuerzo.

CAPÍTULO III

IDENTIFICACIÓN DE POSIBLES CAMBIOS DE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ABDALA PARA PREVENIR LA MUERTE EN LA OLA EPIDÉMICA DE LA VARIANTE ÓMICRON

CAPÍTULO III

IDENTIFICACIÓN DE POSIBLES CAMBIOS DE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ABDALA PARA PREVENIR LA MUERTE EN LA OLA EPIDÉMICA DE LA VARIANTE ÓMICRON

El objetivo de este capítulo es exponer los resultados de la medición de la efectividad durante la ola Ómicron para verificar si existieron cambios en la efectividad en este período. Se hace referencia al método empleado para la medición, resultados, discusión y conclusiones.

Uno de los desafíos de la biotecnología dedicada al diseño de las vacunas contra la COVID-19 ha sido la durabilidad de la efectividad. En la actualidad, múltiples estudios longitudinales de ensayos clínicos, revelan la duración de los niveles de anticuerpos SARS-CoV-2 neutralizantes, los cuales declinan en poco tiempo. Luego de un año de haber implementado las campañas de vacunación en la mayoría de los países con altos ingresos y con altas tasas de vacunación, se han realizado varios estudios de revisiones sistemáticas sobre la efectividad de las vacunas y su duración, en muchos de ellos se reflejan los cambios en la efectividad, resultando en un decrecimiento ante la enfermedad sintomática, en cambio, en la prevención de la gravedad y la muerte se muestran valores mantenidos o altos.

Como antecedente, en los ensayos fase III, algunas vacunas anti COVID-19 han anunciado una declinación de la eficacia en la prevención de la enfermedad severa, la hospitalización y la muerte ante nuevas variantes, porque esta puede ser más dependiente en las células T que de los anticuerpos. Un estudio observacional realizado en Catar (n=231 826) (127) y en Kaiser con seguimiento (n=3 436 957) (153) reportó que la eficacia de las vacunas fue mayor que 90,0 % en la prevención los ingresos hospitalarios durante la variante Delta hasta seis meses después de la

vacunación. Otro estudio observacional en el estado de New York, donde se estudiaron 8 834 604 personas, indicó una alta eficacia en la prevención de la enfermedad severa en personas mayores de 65 años, con variación de la protección por diferentes vacunas con 95,0 % para Pfizer, 97,0 % para Moderna, y 86,0 % para Ad26.COV2.S1.

También, la evidencia sobre la infección en vacunados y los reportes de disminución de los anticuerpos de neutralización ante nuevas variantes, (154,155) demanda continuar el monitoreo de estimaciones de efectividad de forma comparativa con el propósito de conocer la durabilidad del efecto de las vacunas anti COVID-19. A continuación, se muestran los resultados para la prevención de la muerte de la vacuna Abdala durante la ola Ómicron.

3.1 Métodos

Para cumplir el segundo objetivo -Identificar posibles cambios en la efectividad de la vacuna Abdala para prevenir la muerte en la ola epidémica Ómicron-, se realizó una comparación entre los casos fallecidos con la primovacunación (esquema de tres dosis) y fallecidos con la dosis de refuerzo en La Habana, en el escenario de la ola Ómicron en el período desde el 1º de enero hasta el 31 de marzo de 2022. En este caso, se consideró un diseño recomendado por George W. Comstock, (112) donde cita un acápite titulado “comparación dentro de estudios”, que permite la comparación de distintas cepas sin tener que alcanzar la evasiva meta de comparar las proporciones de vacunados y no vacunados de la población, útil en cualquier estudio observacional de efectividad de vacunas.

3.1.2 Diseño

Teniendo en cuenta que en este período una gran parte de la población habanera había recibido la 4ª dosis (dosis de refuerzo), se diseñó un estudio observacional, de cohorte retrospectivo, con personas de ≥ 19 años de edad, residentes en La Habana, que habían sido vacunadas con Abdala, con esquema de tres dosis, y no habían recibido dosis de refuerzo; y personas que sí la habían

recibido. De ellas, se conformaron dos cohortes de estudio que fueron clasificadas en grupo con la primovacunación (esquema de tres dosis) y grupo con dosis de refuerzo.

3.1.3 Exposición

Como cohorte expuesta se consideró al grupo de personas con la primovacunación, teniendo en cuenta que se deseaba conocer si existían cambios en la efectividad de la vacuna con este esquema, y como cohorte no expuesta se clasificaron a las personas que habían recibido la dosis de refuerzo, considerando que debían tener una respuesta inmunológica superior.

El seguimiento se realizó desde el 1º de enero hasta el 31 de marzo de 2022, 90 días, momento en que transcurrió el pico epidémico con la ola de la variante Ómicron, con predominio de esta variante mostrado en los resultados del estudio de Guzmán. (30) Cada individuo fue observado desde el inicio del seguimiento (1º de enero) hasta que le ocurrió el evento de interés (fallecimiento), o terminó el tiempo de estudio (31 de marzo). Fueron censurados aquellos a los que no les ocurrió el evento al final del estudio.

3.1.3 Fuentes de información

Como fuentes de información se utilizó el reporte de vacunación emitido con frecuencia diaria por el Minsap, lo que permitió conocer la totalidad de personas que estaban vacunadas con la vacuna Abdala con esquema de tres dosis y con dosis de refuerzo. También se revisaron los resúmenes de evolución de las historias clínicas de los casos fallecidos donde se identificó la edad, antecedentes patológicos personales y la historia epidemiológica. Además se utilizó el registro de vacunación Andariego Higia para identificar el estado de vacunación de las personas fallecidas, según fecha de vacunación y número de dosis inoculadas.

3.1.4 Participantes

Fueron incluidas las personas ≥ 19 años de edad que habían sido vacunadas con Abdala con esquema de tres dosis y dosis de refuerzo, por lo que se siguió a un conjunto de 1 419 304 personas. Estas fueron divididas en dos cohortes: una, definida por el grupo con esquema de tres dosis de la vacuna Abdala, que estuvo constituido por 241 839 personas, que no habían recibido el refuerzo; y otra compuesta por el grupo de personas con dosis de refuerzo, que estuvo constituido por 1 177 465 individuos. En los dos grupos se determinó la cantidad de personas que habían fallecido por COVID-19.

3.1.5 Variables

En ambas cohortes se exploraron todos los casos confirmados positivos para COVID-19 por la prueba PCR-RT y si habían evolucionado a la muerte. La definición de fallecido fue la misma explicada en el capítulo II. Se exploró la edad definida como edad cumplida en años, y la presencia de comorbilidades, según la presencia de antecedentes patológicos personales referidos en los resúmenes de historias clínicas de cada caso fallecido.

3.1.6 Método estadístico

Se estimó la efectividad para la primovacunación a través de la fórmula $VE = (1 - RR) * 100$

Donde: VE: efectividad vacunal y RR: riesgo relativo

$$RR = \frac{\text{tasa de fallecidos en vacunados con el esquema de tres dosis por } 10^k}{\text{tasa de fallecidos en vacunados con dosis de refuerzo por } 10^k}$$

Se calcularon los intervalos de confianza para el riesgo relativo y para la efectividad con una confiabilidad de 95,0 %. El procesamiento se realizó en el software estadístico Epidat, versión 3.1, utilizando el método Vigilancia en Salud Pública-Efectividad vacunal.

3.1.7 Aspectos éticos

Se tuvieron en cuenta todos los aspectos para cumplir los principios de Helsinki, relacionados con el manejo de bases de datos de salud y registros médicos como fueron: el uso de la información en beneficio de la sociedad y la salud pública, la responsabilidad de proteger la información con confidencialidad con la utilización de códigos en lugar de datos personales. Se realizó la solicitud formal a las instituciones que custodian los datos. (156)

3.2 Resultados

Según reportes del Minsap, del total de vacunados con esquema de tres dosis de la vacuna Abdala, al 31 de marzo, permanecían en La Habana 229 304 personas sin recibir el refuerzo. De ellos, en este período, fallecieron dos personas mayores de 60 años con más de dos comorbilidades. En el caso de los vacunados con refuerzo, fallecieron tres pacientes, dos de ellos mayores de 80 años, con múltiples comorbilidades. La tasa de incidencia de fallecimiento fue de 0,9 y 0,3 por cada 100 000 habitantes respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de fallecidos según estado de vacunación durante la ola Ómicron. La Habana, 1º de enero-31 de marzo 2022

Estado de vacunación	Fallecidos		RR (IC 95%)	Efectividad (IC 95%)
	No	Tasa * 10 ⁵		
Primovacunación n=229 304	2	0,9	3,42 (0,572;20,487)	-2,42 (-28,9;0,7)
Dosis de refuerzo n= 1 177 465	3	0,3		

El número pequeño de casos en ambos grupos resulta en una efectividad negativa en la comparación entre los grupos de esquema con tres dosis y el grupo con refuerzo. Se obtuvo un valor del riesgo relativo de 3,42, el intervalo de confianza al 95 % muestra la inclusión del 1, la efectividad negativa constata que no existen diferencias entre la protección con la primovacunación y la dosis de refuerzo en la prevención de la muerte. Los resultados expresan

que es evidente el sostenimiento de la alta efectividad de la vacuna Abdala en el tiempo, tanto para el esquema de tres dosis, como para el refuerzo.

3.3 Discusión

A principios de noviembre de 2021, la variante Ómicron (B.1.1.529) se identificó por primera vez en Sudáfrica y se convirtió rápidamente en la variante dominante a nivel mundial. El 26 de noviembre de 2021, la OMS declaró a Ómicron como una variante de preocupación. En Cuba fue detectada el 30 de noviembre, y en marzo de 2022, ya fue identificada en la mayoría de las muestras positivas a la COVID-19 secuenciadas.

Según referencia el artículo de Puranik , Link, Luring y colaboradores, (157,158,159) en los Estados Unidos se realizaron varias evaluaciones enfocadas en el monitoreo de la durabilidad de la efectividad de las vacunas. Así obtuvieron desde enero a julio de 2021, durante la ola Delta, que la efectividad previniendo la infección fue de 86,0 % para la vacuna Pfizer y 76,0 % para la Moderna en las personas con dos dosis. En cuanto a la hospitalización, también fueron altamente efectivas con valores de 85,0 % y 91,6 % respectivamente. La efectividad ante las admisiones en UCI obtuvo cifras de 95,0 % en la Pfizer y 93,0 % en la Moderna, siendo igualmente elevada ante la muerte con 87,0 % y 93,0 % respectivamente. Los autores en su análisis, refieren que la caída de la efectividad está asociada con la variante circulante, predominando en enero la variante Alpha y en julio la variante Delta, mencionan que puede influir el tiempo de inmunización de la cohorte estudiada, la representatividad de la muestra observada y otros factores no controlados.

En los análisis de variantes pre Delta y post Delta, los resultados de las vacunas Pfizer y Moderna ante la infección sintomática, muestran una caída de la efectividad a los 100 días después de la vacunación con dos dosis, para los grupos de edades hasta 64 años, la cual descendió. Con respecto a las hospitalizaciones, ambas vacunas, mantienen una efectividad constante en cuatro meses para las personas hasta 74 años, en cambio, para el grupo de mayor edad, se observa una

ligera declinación, pero siempre manteniendo la efectividad por encima del 90,0 %. Se señala como limitación, que las fuentes de información provienen de auto reportes de las personas estudiadas, lo cual, puede sesgar los resultados. En el caso de la presente investigación, la escases de personas no vacunadas, solo permite comparar al grupo vacunado con el primer esquema, con el que recibió la dosis de refuerzo, no obstante, el número ínfimo de personas fallecidas en ambos denota la alta efectividad de la vacuna Abdala. Los resultados revelan que la efectividad es superior a lo evidenciado con las vacunas Pfizer y Moderna con relación a las hospitalizaciones, variable muy relacionada con la gravedad y la muerte, contrario al presente estudio es la confiabilidad de los registros utilizados.

Una investigación en el Reino Unido reveló la disminución de la efectividad de las vacunas Astrazeneca, Pfizer y Moderna contra la infección, ocho meses posteriores a la finalización de la primovacuna, donde el 10,0 % de las personas vacunadas, dieron positivo al SARS-CoV-2, comparado con los controles no vacunados, con un 16,0 %. Se demostró que la efectividad disminuyó para las personas de 55 años o más y entre las que tenían comorbilidades, se obtuvo que las dosis de refuerzo restauran la efectividad de las vacunas a más del 93,0 %. (160) Otros estudios de revisión sistemática, demuestran que el decrecimiento de la efectividad de las vacunas es menor en cuanto a la severidad de la enfermedad con respecto a la forma sintomática leve o moderada. En algunos, la sostenibilidad de la efectividad en el tiempo ante la severidad es de un 70,0 % en las vacunas RNA mensajero, y en otros, se observa una disminución entre un 9,5 % y un 10,0 %, principalmente en las personas mayores. No obstante, los autores evalúan este decrecimiento como “bajo y tranquilizador”, donde se observa que la prevención de la gravedad y la muerte es sostenible y sigue siendo el objetivo principal de la vacunación contra la COVID-19. Contrariamente, ante la infección, el cambio de la efectividad muestra un decrecimiento notable en un 21,0 %; y ante la enfermedad sintomática, se muestra una declinación entre un 25,0 y un

32,0 %.(150) Estos resultados concuerdan con los encontrados en el presente estudio con respecto a la protección contra la muerte.

En una carta al editor de la revista The New England Journal of Medicine, donde se comunica los resultados de un estudio realizado en Sudáfrica, (161) comparando las tasas de test positivo en un período de septiembre-octubre de 2021 con el período Proxi Ómicron (15 de noviembre–diciembre), se obtuvo que, la tasa de admisión en los hospitales fue 10,8 % de septiembre a octubre y de 2,2 % en el período Proxi Ómicron, pero se encontró una efectividad de la vacuna en ese período, del 70,0 % (IC 95%: 62;76). Ese valor fue diferente al período de comparación, cuando la efectividad había sido de 93,0 % (IC 95%: 90;94) contra la hospitalización. Se concluyó que la efectividad se mantuvo alta, aunque a un nivel reducido, se sugiere que la adición de una dosis de refuerzo puede mitigar la reducción de la efectividad de la vacuna.

En Qatar, Abu y colaboradores, (127) realizaron un estudio observacional donde los residentes que recibieron dos dosis de la vacuna Pfizer o Moderna estuvieron protegidos varios meses contra la enfermedad sintomática causada por la variante Delta, pero la protección disminuyó a alrededor del 10,0 % después de cuatro a seis meses. La aplicación de una dosis de refuerzo, hizo que la protección contra la enfermedad sintomática subiera nuevamente de 30 a 60,0 %. El mismo trabajo hace referencia a que en el Reino Unido, se obtuvo un resultado similar y que la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 sintomática, es inferior al 20,0 % para la variante Ómicron, después de una segunda dosis, pero aumenta alrededor de un 70,0 % entre dos y cuatro semanas después de la dosis de refuerzo.

Al analizar el grado de protección de las vacunas ARN mensajero contra las enfermedades graves, se mostró que la protección contra la enfermedad severa se mantuvo en un 68,0 % o más, durante al menos siete meses, incluso en personas que solo habían recibido dos dosis de las vacunas, luego la efectividad aumentó hasta más de 80,0 % después de una dosis de refuerzo.

Los investigadores concluyen que las vacunas aún ofrecen un alto nivel de protección contra la enfermedad severa. Este resultado coincide con el del presente trabajo, donde la vacuna Abdala continúa mostrando alta efectividad con el esquema de tres dosis con relación al refuerzo en la prevención de la muerte, aún cuatro meses después de su aplicación.

En una comunicación del Centro de Prevención y Control de Enfermedades Europeo, donde se hace un análisis comparativo del comportamiento de distintas variantes con respecto a Ómicron, en Canadá, se evaluó la efectividad de las vacunas de ARN mensajero, se encontró que dos dosis de una vacuna no protegen contra la infección por Ómicron, sin embargo, una tercera dosis proporcionó cierta protección frente a la infección con esta variante (37% [IC 95 %: 19-50 %]) a corto plazo, pero sustancialmente menor que frente a Delta (93% [IC 95%: 92-94%]), ≥ 7 días después de la tercera dosis. El estudio destaca que la duración de la protección y la efectividad contra la enfermedad grave son inciertas. El resultado anterior no concuerda con el resto de los estudios revisados, ni con los de la presente tesis.

Una revisión sistemática sobre la efectividad del refuerzo ante Ómicron, (162) donde se analiza la estimación de la duración de la efectividad ante la enfermedad severa, expone que la protección contra la hospitalización se mantuvo para las edades de 18 a 79 años, con niveles de protección ligeramente más bajos para las personas de 60 a 79 años en aproximadamente un 60,0 %. La protección global contra la infección cayó al 33,0 % para el esquema de dos dosis, frente al 80,0 % observado durante la ola Delta, se refiere que un 16,0 % del total de las admisiones en UCI se produjeron en personas vacunadas. El riesgo de reinfección fue significativamente mayor en Ómicron, comparado con las variantes anteriores y el riesgo de hospitalización entre adultos fue un 29,0 % más bajo con Ómicron que durante la primera ola en el año 2020. Este dato demostró que el riesgo de hospitalización por esta variante es aproximadamente la mitad de Delta fundamentalmente después de la segunda y tercera dosis de las vacunas.

Los estudios de monitoreo de efectividad de la primovacunación, globalmente demuestran la reducción esta frente a la variante Ómicron en comparación con variantes anteriores, en poblaciones que han recibido el refuerzo, la protección se ha elevado, previendo los ingresos en UCI y las muertes, por ello se sugiere a los servicios de salud seguir la estrategia de vacunación con dosis de refuerzo. Desde la implementación de campañas de vacunación, la variante Delta fue la que más se asoció la hospitalización y a la muerte, seguido por la Alpha y la Ómicron. Se observa, que la inmunidad disminuye con el tiempo y que la dosis de refuerzo es necesaria para elevar la efectividad de las vacunas frente a variantes venideras. En La Habana, los valores mostrados de la vacuna Abdala, en la tabla 8 sugieren resultados similares o superiores de la efectividad en el momento de la ola Ómicron, tanto para el esquema de tres dosis, como para el refuerzo, se obtuvo una cantidad ínfima de fallecidos sin diferencias significativas en la comparación entre el grupo con esquema de tres dosis y el grupo con dosis de refuerzo.

Para explicar los resultados, debe tenerse en cuenta la variante circulante, las medidas restrictivas, en el momento de la medición o los posibles sesgos que se cometen en los diseños empleados, lo cual explica la variación de valores de efectividad según el contexto evaluado. Por ello, es necesario destacar que en el período evaluado de Ómicron, las medidas de restricción en Cuba fueron flexibilizadas, desde noviembre de 2021 comenzó el curso escolar y el reinicio de los centros de producción, lo cual conllevó a una mayor interacción social. La ampliación de la recepción de viajeros desde el exterior propició la entrada de personal proveniente de escenarios con altos niveles de infección, sin embargo, el comportamiento de la transmisión, la enfermedad severa y la muerte por COVID-19, fue diferente con relación con lo sucedido en el mundo. Una particularidad en Cuba fue la vacunación a los niños, lo cual hizo posible que la cobertura fuera superior en la totalidad de la población, disminuyendo la exposición de las personas vulnerables a padecer enfermedad severa y a evolucionar hacia la muerte.

Otra reflexión sobre la efectividad en el tiempo, es sobre las bajas tasas de gravedad y mortalidad logradas en las personas que han recibido dosis de refuerzo. En las poblaciones que han realizado estas estrategias, la efectividad es mayor con respecto a las que solo han recibido la primovacunación. También se debe considerar aumento de la inmunidad colectiva ya sea adquirida por la infección o por la vacunación, no obstante, la alta cobertura de vacunación ayuda a mejorar los indicadores de efectividad.

En este análisis existe un factor importante, la vacunación en otros países comenzó ante escenarios de las variantes Alpha y Beta, la llegada de la variante Delta se produjo seis meses después, tiempo que según expresa la literatura se ha demostrado que declina la inmunidad. Esto pudo influir en la disminución de la efectividad de las vacunas en otros contextos, contrariamente, en La Habana, se comenzó a vacunar justamente en el auge de la ola Delta, aproximadamente seis meses después de que muchos países comenzaron sus campañas. Esto hizo que la inmunidad por la vacuna estuviera efectiva en ese momento, luego, la estrategia de vacunación seguida, de aplicar la dosis de refuerzo a la población, después de cinco o seis meses, fue un momento oportuno que precedió a la entrada de la variante Ómicron, lo cual evitó el incremento de casos notificados, graves y fallecidos. Los factores mencionados explican por qué en Cuba el efecto de la ola Ómicron fue diferente al sucedido en el mundo, donde la transmisión fue 10 veces superior al de la ola Delta, no siendo así en La Habana.

3.4 Conclusiones del capítulo III

En este capítulo se evidencia que no se identificaron cambios en la efectividad de la vacuna en la prevención de la muerte por COVID-19 en las personas con esquema de tres dosis con relación a los que tenían dosis de refuerzo en el escenario de la ola Ómicron.

CAPÍTULO IV

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN LA INCIDENCIA, LA SEVERIDAD Y LA MORTALIDAD POR COVID-19 EN LA POBLACIÓN DE LA HABANA EN EL PERÍODO DE JULIO DE 2021 A MARZO DE 2022

CAPÍTULO IV

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN LA INCIDENCIA, LA SEVERIDAD Y LA MORTALIDAD POR COVID-19 EN LA POBLACIÓN DE LA HABANA EN EL PERÍODO DE JULIO DE 2021 A MARZO DE 2022

El presente capítulo tiene como objetivo exponer los resultados del impacto de la vacunación en indicadores epidemiológicos de incidencia, la severidad y la mortalidad por COVID-19 en La Habana. Se realiza un breve análisis del contexto en que transcurrió el período de estudio, se presentan los métodos utilizados, se discuten los resultados obtenidos y se arriba a conclusiones sobre el tema tratado.

En este capítulo, es importante mencionar que los resultados mostrados no se debieron solo a la intervención sanitaria y a la campaña de vacunación con la vacuna Abdala. Se tiene en cuenta que durante el período marzo-junio de 2021 las vacunas Soberana 02, Soberana 01 y Soberana Plus fueron aplicadas a un número de trabajadores de la salud, trabajadores de Biocubafarma y de otros servicios, además de que una parte de la población de la capital participó en el ensayo clínico fase III. Al 30 de septiembre de 2021, el total de personas vacunadas con las vacunas de la serie Soberana en La Habana fue de 87 663 (según reportes del Minsap), lo que representó un 5,0 % de la población vacunable y un 4,1 % de la población total, esto contribuyó con los resultados de impacto de la vacunación.

Durante los días finales de agosto a noviembre se realizó en todo el país una segunda campaña de vacunación con las vacunas Soberana 02 y Abdala en los niños entre 11 y 18 años, y en un

segundo momento en los infantes entre 2 y 10 años. Para la población habanera esto contribuyó a un 16,0 % más de personas vacunadas, en este período fue reconocida por el CECMED, la vacuna Soberana Plus para ser aplicada en personas convalecientes de COVID-19, de la cual, al 30 de noviembre estaban vacunadas 87 391 personas con esta condición. En marzo de 2022, en la totalidad de la población de La Habana el 25,4 % estaba vacunado con esquema de alguna vacuna de la serie Soberana; y el 66,4 % con Abdala. En los resultados mostrados a continuación se tiene en cuenta la temporalidad de estas intervenciones.

4.1 Método

Se realizó un análisis longitudinal descriptivo de series cronológicas desde el 1º de enero de 2021 hasta el 31 de marzo de 2022. Se aplicó además, un análisis de impacto causal en el período del 1º de enero al 1º de octubre de 2021 con el propósito de observar el impacto de la vacunación con la vacuna Abdala a corto plazo en las edades ≥ 19 años. Se determinó este tiempo, porque para estudios de impacto de intervenciones con la vacunación, se requiere un período anterior a la intervención (1º de enero a 12 de mayo de 2021); y un período posterior, a partir del 29 de junio, - después de terminar la campaña masiva- hasta el 1º de octubre, para evitar en el análisis la influencia del efecto indirecto que pudo producir la vacunación en niños sobre los adultos. La vacunación en niños se inició en la segunda semana de septiembre con las vacunas Soberana y Abdala.

4.1.1 Fuentes de datos

Los datos se obtuvieron del registro de casos confirmados de COVID-19, emitidos por el Minsap que recopila los resultados de PCR-RT positivos realizados por todos los laboratorios que procesan esta información en el país para el diagnóstico de esta enfermedad. En este registro aparecen datos de cada individuo confirmado con relación al nombre y apellidos, edad, sexo, área de salud, municipio y provincia de residencia, y fecha de confirmación distribuidos por semanas

estadísticas, entre otras variables. También se utilizaron las bases de datos de ingresos en UCI y fallecidos generadas por la dirección del Minsap de conjunto con los resúmenes de evolución clínica de pacientes graves y fallecidos referidos en el capítulo II y III, que permitieron construir una serie de tiempo por semanas estadísticas de las provincias que se incluyeron en el análisis de impacto causal.

4.1.2 Participantes

El análisis descriptivo de series cronológicas comprendió a todas las personas de la población de La Habana, estimada al 30 de junio de 2021 por la ONEI.

4.1.3 Variables

Las variables exploradas fueron las siguientes:

Edad en escala 19 a 49, 50 a 69 y 70 y más para el análisis descriptivo. Se usó la escala <19, 19 a 30, 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70, 71 a 80, 81 y más, para el análisis de impacto causal.

Infección por SARS-CoV-2: un individuo con o sin síntomas característicos de COVID-19, (121) con una prueba PCR-RT positiva de una muestra de hisopo nasofaríngeo tomada en una institución de salud.

Enfermedad clínica grave por COVID-19: pacientes con fiebre, tos, polipnea, infiltrado/condensación en examen radiológico o ecografía pulmonar, saturación de oxígeno <90%, o que requirieron ventilación mecánica. (121)

Muerte por COVID-19: una persona que falleció como resultado de COVID-19 confirmado, con síntomas clínicamente compatibles con la enfermedad. (140)

4.1.4 Métodos estadísticos

En el análisis descriptivo se estudiaron los indicadores epidemiológicos, tales como: la tasa de incidencia, expresada en la relación por cociente entre el número de casos confirmados y la población de La Habana; la tasa de gravedad, expresada en la relación por cociente entre el número de casos graves y la población; la tasa de mortalidad calculada por la relación por cociente entre el número de fallecidos y la población de La Habana. Todas las tasas fueron calculadas por 100 000 habitantes según semanas estadísticas. Se calculó la cobertura de vacunación a partir del número de personas que recibieron esquema de tres dosis y refuerzo sobre el total de la población de La Habana, multiplicado por 100. Estos indicadores permitieron realizar el cálculo de diferencias simples para medir descriptivamente el impacto.

Teniendo en cuenta los sesgos que se producen en los análisis clásicos de diferencias simples, se aplicaron dos metodologías para ratificar los resultados. En primer lugar, se utilizó el modelo desarrollado por Halloran, (163) por la importancia que representa para la Salud Pública, consistente en los resultados que revela de evitación de enfermedad severa y de muerte a nivel poblacional. De ello se obtuvo el efecto indirecto de la vacunación, el efecto total y el efecto poblacional en cuanto a la enfermedad severa y a la mortalidad. Este modelo utiliza dos poblaciones, una intervenida con la vacunación y otra no vacunada (control), para ello se tomó como población intervenida con la vacunación, a los primeros cuatro municipios que fueron vacunados en la capital (Regla, San Miguel del Padrón, Habana del Este y Guanabacoa); y como población no intervenida con la vacunación, a cuatro de los últimos municipios intervenidos (Marianao, La Lisa, Playa y Plaza de la Revolución) tomando como criterio de selección, la similitud en el número de población para que fueran comparables.

La realización de este método utiliza las siguientes fórmulas:

$$EV_{indirecta} = 1 - \frac{\text{tasa de gravedad o mortalidad en no vacunados de población 1}}{\text{tasa de gravedad o fallecimiento en la población 2}}$$

$$EV_{total} = 1 - \frac{\text{tasa de gravedad o mortalidad en vacunados de población 1}}{\text{tasa de gravedad o fallecimiento en la población 2}}$$

$$EV_{poblacional} = 1 - \frac{\text{tasa de gravedad o mortalidad en vac y no vac de población 1}}{\text{tasa de gravedad o fallecimiento en la población 2}}$$

Donde:

La población 1 (intervenida con la vacunación), la constituyó la suma de los residentes de los municipios Regla, San Miguel del Padrón, Habana del Este y Guanabacoa (402 793). De ellos, 334 066 vacunados y 68 727 no vacunados. La población 2 (población no intervenida con la vacunación), la constituyó la suma de los residentes ≥ 19 años de los municipios Playa, Plaza de la Revolución, Marianao y La Lisa (497 803).

El período de estudio para medir el impacto con el método de Halloran (163) fue desde el 23 de junio hasta el 1º de agosto, 38 días, al considerar el lapso de tiempo que se produjo entre la intervención en los primeros cuatro municipios (terminó 9 de junio) y la intervención en los últimos municipios (terminó 22 de julio). Se consideró iniciar el análisis desde la última dosis aplicada con la vacuna Abdala más 14 días, en los primeros cuatro municipios, hasta que se cumplió igual criterio en los últimos cuatro municipios.

En segundo lugar, para estudiar el impacto de la intervención, también se usó el Método de Series de Tiempo Estructural Bayesiano por sus siglas en inglés, Bayesian Structural Time Series (BSTS), (32) su uso se justifica al tener en cuenta el poco tiempo que se dispuso para el análisis con el modelo Halloran y la no existencia de datos históricos de la COVID-19. El propósito fue analizar la diferencia entre la serie de tiempo observada (incidencia, gravedad y mortalidad), y lo que habría sucedido si no se hubiera intervenido con la vacunación en La Habana.

Para comparar los resultados de impacto causal en La Habana, se utilizaron dos controles, las series de tiempo de incidencia, gravedad y mortalidad de las provincias Camagüey y Holguín, contando con el conocimiento de sus series temporales anteriores a la intervención con la vacuna (conocimiento a priori), para producir una serie de tiempo post-intervención, al asumir que la intervención no se llevó a cabo, es decir, una estimación del contrafactual (contrafactual sintético). La diferencia entre la serie temporal observada y este contrafactual, resultó en el impacto causal estimado de la intervención. Estas provincias fueron elegidas teniendo en cuenta que solo sus municipios cabeceras habían sido intervenidos con la vacunación, y tenían similar extensión de la variante Delta, por lo que solo se utilizó información de los municipios que no se habían intervenido en el momento del estudio. Esta condición daba igual posibilidad de transmisión, gravedad y mortalidad en esos territorios. Las variables de interés o de respuesta fueron: la serie de tiempo de la incidencia, la serie de tiempo de la gravedad y la serie de tiempo de la mortalidad de COVID-19, todas medidas en tasas por 100 000 habitantes.

Al tener en cuenta que estas provincias no tienen igual estructura de población por edades, se realizó un análisis del Impacto Causal de esta variable para controlar su efecto en la incidencia. En cuanto al resultado de la serie de gravedad y de mortalidad no se desglosó por edades, debido a que estas características afectan generalmente a las personas de 60 años y más en todos los contextos. Las series se analizaron en el período desde el 1º de enero hasta el 1º de octubre de 2021. Se determinó este tiempo, producto de que las provincias utilizadas como controles, terminaron su intervención con la vacunación después de septiembre de 2021, y es necesario que los controles tengan como característica, que no hayan sido intervenidas, para realizar la comparación.

Previo al análisis del modelo, se comprobó el supuesto de correlación entre las series de tiempo controles, con el coeficiente de correlación generado por una regresión dinámica para series de

tiempo, de lo que se obtuvo una correlación de 0,93 para la incidencia; 0,93 para la gravedad; y 0,92 para la muerte. Se observó que la correlación entre las series es alta, lo cual permitió la aplicación del modelo. Este modelo, es un modelo de espacio-estado para datos de serie temporal, está representado por dos ecuaciones diferenciales de orden N como ecuaciones diferenciales de primer orden. El modelo distingue entre una ecuación de observación que vincula los datos observados con un vector de estado y otra ecuación de estado que describe cómo evoluciona el vector de estado con el tiempo. Estas dos ecuaciones se definen de la forma siguiente:

$$Y_t = Z_t^T \alpha_t + \varepsilon_t \quad (1) \qquad \alpha_{t+1} = T_t \alpha_t + R_t n_t \quad (2)$$

Donde: Y_t : datos observados; α_t : vector de estado, d- dimensional; Z_t : vector de salida, d- dimensional ε_t : errores, $\varepsilon_t \sim N(0, \sigma_t^2)$; T_t : matriz de transición de orden d x d; R_t : matriz de control de orden d x q; n_t : errores q-dimensional, $n_t \sim N(0, Q_t)$; Q_t : matriz de desviación estándar

La ecuación (1) es la ecuación de observación que define la relación entre Y_t y α_t . La ecuación (2) es una ecuación de estado, con el vector de estado α_t . En la literatura, se describe el resto de los procedimientos para obtener la distribución y la inferencia a posteriori. (32)

Todas las pruebas estadísticas se realizaron asumiendo una confiabilidad de 95,0 %. El modelo de Halloran (163) se procesó en el paquete estadístico Epidat, versión 3.1, con el método Vigilancia en Salud-Efectividad Vacunal. Los datos referidos al impacto de la vacunación se colectaron en una base de datos de Excel y se corrieron en el entorno de programación R, versión 4.10 con el paquete estadístico CausalImpact. En él se construyeron los gráficos e intervalos de confianza del Método Series de Tiempo Estructural Bayesiana. También, se procesaron los datos de las series de tiempo simples con la creación de bases de datos en el programa Excel, donde fueron elaborados los gráficos para el análisis de tal efecto.

4.2 Resultados

4.2.1 Resultados de impacto de la vacunación con el modelo Halloran

La tabla 5 muestra los resultados del impacto de la vacunación con el modelo de Halloran, (163) utilizado en este estudio por el valor que tienen sus resultados para la salud pública, dando a conocer los cambios evitados si no se hubiera intervenido con la vacunación.

Tabla 5. Resultados del análisis de impacto de la vacunación ante la enfermedad severa y la muerte por COVID-19, junio-agosto de 2021

Variables	Población intervenida con la vacunación				Población no intervenida con la vacunación		Efecto indirecto (IC 95%)	Efecto total (IC 95%)	Efecto poblacional (IC 95%)
	Vacunados n= 327 018		No vacunados n= 75 775		n= 497 803				
	No	Tasa	No	Tasa	No	Tasa			
Graves	19	0,0001	37	0,0002	109	0,0002	-123 (-223,8;-53,0)	73,5 (56,8;83,7)	36,5 (12,4;54,0)
Fallecidos	14	0,0000	12	0,0001	75	0,0001	-5,1 (-93,3;42,8)	71,6 (49,9;84,0)	57,2 (37,1;72,6)

En cuanto a la gravedad, el efecto indirecto, de enfermedad severa evitada en no vacunados por residir en los municipios intervenidos con la vacuna, fue nulo en la relación de las tasas de no vacunados graves de la población intervenida y los casos graves de la población no intervenida. En cambio, el efecto total en los municipios intervenidos con la vacunación fue de un 73,5 %, el cual expresa la diferencia entre los individuos vacunados que son miembros de la comunidad en la que se realizó la intervención, y el que se habría observado en los individuos –también vacunados– de haber pertenecido a una comunidad comparable, pero en la que no se realizó la intervención. El efecto poblacional, fue 36,5 % de enfermedad severa evitada por la intervención en las poblaciones estudiadas.

Para la muerte con igual interpretación, el efecto indirecto, de fallecimientos evitados en no vacunados fue de -5,1 %, igualmente, no se encontró efecto. El efecto total para evitar la muerte fue de 71,6 %, y el efecto poblacional fue de 57,2 % de evitación de fallecimientos en la totalidad de los municipios estudiados producido por la intervención con la campaña de vacunación.

El valor del efecto indirecto nulo en la gravedad se asume que puede deberse a que las características de las personas que se complicaron eran similares entre las dos poblaciones, siendo de la misma forma, susceptibles de agravarse. No obstante, al analizar las características de las personas con enfermedad severa, en los dos territorios, en los municipios no vacunados, 19 personas graves eran menores de 60 años vs 11 en los municipios vacunados. La tasa para estos grupos de edad en la población vacunada fue de 36,9 contra la no vacunada 53,4 por cada 100 000 habitantes. Estos valores permiten inferir en qué medida se beneficiaron las personas en el territorio vacunado con relación al no vacunado. Se muestra que la gravedad está dada principalmente por la relación entre los grupos de edades en las personas vacunadas, donde la vacuna ayudó a evitar la gravedad en los más jóvenes y en los mayores.

Otro de los factores que puede influir, es que las complicaciones de la enfermedad, aparecen generalmente después de siete días de iniciados los síntomas de la enfermedad, en ocasiones hasta 10, en la mayoría de los casos, luego de la confirmación, este efecto estadísticamente se desplaza en el tiempo. La evaluación del impacto con el modelo de Halloran, (163) solo se pudo realizar en 38 días, pues la celeridad de la campaña de vacunación no permitió realizar análisis a largo plazo. A pesar de esto, en el análisis de series simples, presentado más adelante, es notable las diferencias en la gravedad con el decurso de las semanas estudiadas.

En las dos características estudiadas se obtuvieron indicadores positivos de efecto poblacional en solo 38 días. Estos valores son importantes para la toma de decisiones en el sistema de salud, pues expresan evidencias de la disminución de la enfermedad por COVID-19 que pudiera generar las hospitalizaciones, especialmente en los servicios de cuidados intensivos, demostrado en el efecto poblacional.

4.2.2 Discusión de los resultados del modelo Halloran

Según el estudio realizado en Israel por Hass et al, (164) donde se estimó el número de hospitalizaciones, ingresos en UCI y muertes evitadas en las personas de 65 años y más, después de la campaña de vacunación con las vacunas Pfizer y Moderna, se demostró que se evitó un 73,0 % en la infección, un 79,1% en la hospitalización y un 79,0 % en la muerte en la población totalmente vacunada. Las cifras son similares a las obtenidas en el efecto total de la gravedad y la muerte de La Habana. En este país, la campaña de vacunación se implementó de manera acelerada, con una estrategia prioritaria para mayores de 60 años, trabajadores de la salud y otras personas con inmunidad comprometida. Elementos similares a la campaña de vacunación en Cuba, la metodología empleada en este estudio podría influir en las diferencias encontradas.

Chen X. y colaboradores en un preprint, (165) publicaron los resultados de la campaña de vacunación en los Estados Unidos, donde se obtuvo una reducción de un 1,1 % del total de casos y un 1,1 % de las hospitalizaciones, entre octubre de 2020 y marzo de 2021, cifras muy inferiores a las de La Habana. La cobertura de vacunación alcanzada en la campaña (60,0 %) puede determinar las diferencias con relación a los resultados presentados en este trabajo. Por otra parte, las intervenciones con medidas no farmacéuticas en Estados Unidos, han sido muy heterogéneas, las inequidades en la vacunación, en cuanto a raza y etnias, puede influir en las diferencias encontradas.

Otro de los estudios de impacto realizado en los Estados Unidos, mostró que la campaña de vacunación 300 días después de iniciada, con una cobertura de 40,0 %, redujo la incidencia de 9,0 % a un 4,6 % (IC 95 % [4,3 %-5,0 %]). Las hospitalizaciones, ingresos en UCI y muertes, decrecieron un 63,0 %, 65,6 % y 69,3 % respectivamente. (166) En Canadá, (166) el impacto de la aplicación de las vacunas Pfizer y Moderna, evidenciaron la reducción de la incidencia en un 27,3 % y la hospitalización en un 27,0 %. El mayor impacto fue en los fallecimientos, con una

reducción de 31,5 %. También el programa de vacunación en Korea del Sur, probó la reducción de la incidencia desde un 6,9 % a un 3,9 % en 150 días. El decrecimiento de los ingresos en UCI y en la muerte se produjo en un 45,0 % y 43,0 % respectivamente. (167) Con relación a las publicaciones referidas, la vacuna Abdala mostró valores similares, evitando la muerte y la gravedad en los primeros municipios intervenidos con la vacunación en solo 38 días.

Las evaluaciones del impacto de la vacunación, han sido amplias, Israel, (168) por ejemplo, fue uno de los países que más estudios de efectividad e impacto de la vacunación realizó, los investigadores refieren que tuvieron gran aceptación de las vacunas por la población, lo que les permitió realizar una campaña acelerada. En uno de ellos, se destaca la caída de las admisiones en los hospitales como sustancial, después de implementada la intervención, con tasas desde 154 a 52 por 100 000 personas tiempo con dos dosis, luego, al evaluar el impacto con las tres dosis, la tasa de admisión fue de 102 por 100 000 personas tiempo. Otro estudio en ese país, realizado a tres o cuatro semanas del inicio de la campaña de vacunación, con una cobertura de 48,0 %, la evolución de casos y hospitalizaciones en el grupo priorizado mayor de 60 años, se demostró una disminución del 45,0 % frente al 28,0 % de pruebas positivas y del 68,0 % frente a las hospitalizaciones, en comparación con personas de 20 a 30 años que comenzaron la vacunación posterior a este grupo. Se demostró un cambio considerable de personas con COVID-19 grave, en personas mayores a personas jóvenes, pues estas últimas fueron vacunadas tardíamente. El análisis entre ciudades con vacunación temprana y ciudades con vacunación tardía, evidenció un impacto diferente, en las ciudades vacunadas tempranamente, hubo una disminución del 88,0 % de los confirmados y del 79,0 % en las hospitalizaciones graves, en tanto que, en las ciudades vacunadas tardíamente, hubo una disminución menor del 78,0 % en los confirmados y del 66,0 % en los casos graves. La caída en el porcentaje de las hospitalizaciones, pone de manifiesto la similitud en los resultados obtenidos en La Habana, las características de aceptación y rapidez de

la campaña sugieren pensar en la influencia de estos factores para obtener éxitos en la disminución de los indicadores analizados.

Makhoul et al, (169) realizaron una investigación donde se pronostica el impacto de la vacunación contra la enfermedad por COVID-19, en China y Estados Unidos, países en diferentes fases epidémicas. En los Estados Unidos se redujo la incidencia máxima de infección, enfermedad y muerte en más de un 55,0 % y la incidencia acumulada en un 32,0 %, por su parte, en China, se redujo en más de 77,0 % y 65,0 % respectivamente. El estudio demostró la caída de la incidencia y la muerte con el aplanamiento de las curvas epidemiológicas.

En otros países como Brasil (170) y Turquía se registra una reducción de la enfermedad sintomática del 50,0 % y del 91,0 % respectivamente. También en Brasil, (171) se estudió la reducción en las muertes, se calculó la proporción de todas las muertes a partir de 80 años de edad, el cual tenía un 25,0 % y disminuyó a un 12,4% a las 12 semanas. El resto de los grupos de edades también mostró una reducción, pero más tardíamente. También en Indonesia se evidenció una reducción de 98,0 % en la mortalidad en la población vacunada y una reducción del 96,0 % en las hospitalizaciones.

Las diferentes metodologías aplicadas, desde el análisis de diferencias simple, diferencias en diferencias y la estimación con novedosos modelos matemáticos, pudieran influir en las diferencias encontradas entre la literatura internacional y los valores de La Habana. Otra cuestión que debe destacarse, es cómo fue la estrategia de vacunación en diferentes países, en Israel, por ejemplo, primeramente fueron vacunadas las personas mayores de 60, mientras en los Estados Unidos fueron priorizadas heterogéneamente personas jóvenes y mayores. Las fases epidémicas son otra razón que puede influir en el impacto de la vacunación, mientras en algunos países se vacunó con bajas tasas de incidencia, en otros se vacunó en medio de olas epidémicas como lo fue el caso de Cuba, los primeros se benefician con la efectividad de las vacunas, y los segundos con las

vacunas y la inmunidad adquirida por la enfermedad. Los elementos mencionados pueden influir en las diferencias encontradas con otras referencias, no obstante, en todos los casos se demuestra el beneficio poblacional por la intervención, constituyendo un hecho indiscutible independientemente del tipo de vacuna aplicada.

4.2.3 Resultados de impacto por el método de Series de Tiempo Estructural Bayesiano

El uso de los métodos de diferencia simple y diferencias en diferencias ha denotado una limitación en los estudios de impacto de intervenciones en enfermedades desconocidas donde no se cuenta con datos sobre el comportamiento histórico de estas. En la actualidad, ha revolucionado la utilidad de otras metodologías que permiten controlar los sesgos que se presentan en el análisis de estos eventos. El análisis de las intervenciones en la COVID-19, está sujeto a estas limitaciones, por lo cual, una de las recomendaciones actuales, es emplear modelos bayesianos, que son flexibles a un conjunto de supuestos. A continuación, se exponen los resultados del impacto causal con el Modelo de Series de Tiempo Estructural Bayesiano.

Para leer estas cifras, se deben analizar los tres gráficos que están etiquetados a la derecha como Original, Pointwise y Acumulativo. El gráfico original representa los datos registrados reales como la línea negra sólida. La línea azul discontinua, representa el contrafactual, la línea de tendencia predicha (antes de la intervención, línea discontinua vertical) si no hubiera ocurrido la intervención del despliegue de la vacuna; y el relleno azul alrededor del contrafactual, muestra el grado de variación estadística potencial. El Pointwise muestra el impacto causal positivo o negativo mediante el cálculo de la diferencia entre los datos contrafactuales y los registrados. El gráfico acumulativo suma el impacto causal positivo o negativo desde que la intervención comenzó que puede ser ascendente (positivo) o descendente (negativo) (Anexo 4, figura 11). El rótulo del eje horizontal, indica las semanas de seguimiento desde el inicio del estudio el 1º de enero de 2021

hasta el término de la semana 40. El eje de las ordenadas indica la escala de la variable que se está analizando, en este caso, incidencia en tasas por 100 000 habitantes.

Tabla 6. Impacto con el método de series de tiempo estructural bayesiano en la incidencia de la COVID-19 según grupos de edades. La Habana, 2021

Grupo de edad	Promedio incidencia observada	Promedio incidencia esperada	Efecto absoluto IC (95%)	Efecto relativo IC (95%)	p posterior	p impacto causal
< 19	37	45	-7,5 (-20;5,1)	-17 (-44;11)	0,109	89,00
19 – 30	16	47	-31 (-37;-24)	-66 (-79;-52)	0,001	99,89
31 – 40	19	51	-32 (-40;-25)	-63 (-78;-49)	0,001	99,89
41 – 50	13	45	-32 (-38;-24)	-71 (-86;-54)	0,001	99,89
51 – 60	16	43	-28 (-35;-20)	-64 (-81;-46)	0,001	99,89
61 – 70	19	52	-33 (-41;-26)	-64 (-78;-50)	0,001	99,89
71 – 80	27	47	-20 (-59;-24)	-42 (-59;-24)	0,001	99,89
81 y más	33	64	-31 (-39;-22)	-48 (-61;-34)	0,001	99,90
Global	22	151	-25 (-33;-18)	-.54 (-70;-38)	0,001	99,90

En la figura 11, se muestra el impacto causal para la incidencia global. Se observa que, en el momento de la intervención, existe un pico máximo de tasa de casos confirmados antes del día índice tomado para el análisis, considerado como el cumplimiento de 14 días después del último día que se vacunó en los primeros cuatro municipios en La Habana con las tres dosis (23 de junio, semana 30). La fecha de inicio del análisis fue el 1º de enero hasta el 1º de octubre de 2021. Se evidencia que justo en la fecha de la intervención hay un punto de inflexión que describe un descenso de la tasa de incidencia.

La tabla 6, muestra los resultados de la incidencia global y por grupos de edades, en el período posterior a la intervención, la incidencia global semanal tuvo un valor promedio de 22 casos. En ausencia de la intervención, se pudo esperar un valor promedio de la incidencia de

aproximadamente 47 casos. Al sustraer el valor observado a la predicción, se obtuvo una diferencia de 25 casos menos, como promedio semanal. Los casos acumulados habrían sido 330 vs 151 observados. La probabilidad de 0,001 evidencia la diferencia significativa en el efecto causal. En cuanto a los grupos de edad, se obtuvo en los menores de 19 años, un impacto causal con una reducción de 17,0 %, no obstante, no hubo diferencia significativa con relación al efecto esperado (37 casos promedio observados vs 45 casos promedios esperados). Este resultado pudiera estar justificado porque en el momento de la evaluación, este grupo de edad no había sido intervenido con la vacunación, pero recibió el efecto indirecto de residir en una población donde las personas mayores de 18 años habían sido vacunadas.

Para valorar el impacto que tuvo la vacunación de Abdala en adultos, en los niños, en las figuras 11 y 12, se realiza una descripción de las tasas de incidencia en niños mayores de 2 años, este grupo de edad fue escogido para visualizar, cómo impactó en ellos tanto la vacunación en adultos, como la vacunación de ellos mismos. Se observa cómo a partir de la semana 30 comienza a descender la tasa de incidencia en los adultos, cuatro semanas después, la tasa de incidencia en los niños disminuyó desde 53,7 a 51,2 por 100 000 habitantes, justo cuando se inició la campaña de vacunación en ellos con la vacuna Abdala en grados escolares terminales en solo 7528 niños de 17 y 18 años. Luego en la semana 37 se inició la campaña con la vacuna Soberana en los niños ≥ 3 años de edad, la tasa de incidencia en niños había disminuido a 34,5 por 100 000 habitantes, en la semana 38 ya la incidencia en menores de 19 años había descendido a 26,1 por 100 000 habitantes. Luego se observa la disminución sostenida en ambos grupos por la acción de ambas vacunas. El ajuste de las curvas en la regresión lineal (Figura 12), expresan las diferencias en las pendientes de las líneas con -2,21 en los niños y -3,05 en los adultos.

En la tabla 6, se muestra que en el resto de las edades la reducción de la incidencia con respecto a lo esperado fue estadísticamente significativa, con valores $p < 0,05$. La mayor reducción se

observó en el grupo de 41 a 50 años con un efecto causal relativo de 71,0 %, entre estos, el grupo que tuvo menor reducción fue el de 71 a 80 años con un 42,0 %, sin embargo, todos los IC se solapan, elemento que sugiere que la reducción es similar en los grupos de edades mayores de 18 años. Los resultados constituyen un hallazgo, aunque no haya sido objetivo de este trabajo demostrar la efectividad frente a la enfermedad sintomática, estos constituyen una evidencia preliminar para sugerir que la vacuna Abdala probablemente tenga un efecto protector contra esta en el mundo real y pudiera contribuir a romper la cadena de transmisión de la enfermedad frente a la variante Delta.

En el caso de la gravedad, el método de BSTS expone resultados de impacto sin observar diferencias entre antes de la intervención y posterior a ello hasta la semana 40 (Figura 14, tabla 7). Esto puede deberse a lo comentado en el análisis de los resultados al aplicar de Halloran, la gravedad es una variable que se desplaza en el tiempo debido a la evolución después de la infección, y su recuperación es lenta.

Tabla 7. Resultados de impacto con el método de series de tiempo estructural bayesiano en la gravedad. La Habana, 2021

Promedio gravedad observada	Promedio gravedad esperada	Efecto absoluto IC (95%)	Efecto relativo IC (95%)	p posterior	p impacto causal
37,3	44,8	-7,51 (-19,8;5,1)	-17 (-44,0;11,0)	0,109	89,1

Sin embargo, al realizar el análisis descriptivo en el tiempo, se muestra un decrecimiento sistemático (figura 15, Anexo 3). En la figura 16 (Anexo 3), al establecer la relación de la enfermedad severa por grupos de edades con la incidencia, obsérvese cómo decrece hacia la semana 41. Luego de una elevada incidencia aparecen las complicaciones en un rango de siete a 10 días después del inicio de los síntomas, desplazándose en el tiempo. En cambio, la incidencia comenzó a disminuir seis semanas después del comienzo de la intervención. Las personas de 70 años y más fueron las de mayor frecuencia en las UCI. Al usar el cálculo de diferencias simple, la

tasa de la gravedad descendió de 27,4 a 0,4 (27 por 100 000 habitantes). Es importante señalar que hacia la semana 48 concluyó la vacunación en niños, este factor influyó en la disminución de la incidencia por disminuir la exposición de las personas mayores a la infección.

Tabla 8. Resultados de impacto con el método de series de tiempo estructural bayesiano en la mortalidad. La Habana, 2021

Promedio mortalidad observada	Promedio mortalidad esperada	Efecto absoluto IC (95%)	Efecto relativo IC (95%)	p posterior	p impacto causal
1,7	2,7	-0,98 (-1,5;-0,39)	-36 (-56;-14)	0,0001	99,90

En cuanto al impacto en la mortalidad, se observa la reducción de las tasas a partir del momento de la intervención. Los resultados de la tabla 8, muestran una reducción de 36,0 % comparado con el efecto esperado (tasa esperada de 2,7 vs tasa observada de 1,7 por 100 000 habitantes). La probabilidad inferior a 0,05, revela la diferencia significativa entre estos valores. La reducción relativa fue de un 36,0 %, siendo significativa estadísticamente con una $p < 0,05$, el efecto causal fue de -0,98 (IC 95 % [(-1.5;-0,39)], figura 17. Los resultados obtenidos para la mortalidad con este método, corroboran el valor que se reflejó con el modelo de Halloran que arrojó un impacto poblacional de 57,2 % (IC 95 %: [37,1;72,7]), evidenciándose la disminución de los fallecimientos.

En la figura 18 del anexo 3, se observa la mortalidad por grupos de edades, nótese que el mayor impacto se reflejó a partir de los 70 años, los fallecimientos, estuvieron asociados al comportamiento de la incidencia. Tal como se representó en la gravedad, la reducción de las tasas fue importante para las personas en este segmento poblacional, desde 28,3 hasta 0,0 por 100 000 habitantes. Estos resultados ratifican los obtenidos de efectividad elevada en este grupo de edad.

4.2.4 Discusión de los resultados con el método de Series de Tiempo Estructural Bayesiano

Algunas publicaciones muestran resultados del impacto de las campañas de vacunación anti COVID-19 con la metodología BSTS, según Lavista, (172) en un estudio realizado en la ciudad de Washington, donde se había priorizado la vacunación en las edades de 65 años y más, se tomó

como grupo control las edades inferiores medidas en escala quincenal antes de la intervención. Se analizó el impacto a través del método BSTS, la variable de respuesta fue la hospitalización entre las personas de 65 años y más, y se obtuvo una reducción de un 27,1 %. En la presente investigación no fue posible analizar la hospitalización, pues la estrategia de la dirección del Minsap, fue hospitalizar a todas las personas con riesgo de complicaciones, sobre todo mayores de 60 años. Por ello, la autor, se permite comparar con el análisis de la incidencia, la cual resultó en una reducción entre 48 y 68 por 100 000 habitantes. Al ser las personas mayores en la campaña de vacunación en Cuba, un grupo priorizado, los resultados reflejan el beneficio encontrado. La diferencia con respecto a este estudio, pudiera estar relacionada con el grupo control utilizado, con una serie de tiempo de casos de edades inferiores. Ese fenómeno limita la comparación, pues los más jóvenes tienden a presentar la enfermedad más leve o asintomática, pudiendo existir un subregistro de casos que sesga el resultado del modelo.

En otro estudio realizado con este método, en trabajadores de la policía, (173) del Salt Lake City Police Department, donde se intervino con las vacunas Moderna y Pfizer, se usó como grupo control, la tasa de infección de la población general del mismo territorio, en el cual, no se había llevado a cabo la vacunación. La variable de respuesta fue la tasa de infección, se obtuvo una reducción del 66,0 %, resultados fueron similares al revelado en el presente estudio en edades menores de 65 años.

Según Toharudin et al, (174) en la medición del impacto causal de la intervención con la vacuna CoronaVac en Yakarta, Indonesia, con una cobertura de vacunación de 19,0 %, al emplear el Causal Impact, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la recuperación de los casos ($p=0,002$), pero no en la incidencia ($p=0,166$). En la referencia se presume que la carencia de impacto en el número de casos, se debe a la aplicación desigual de la vacuna en el territorio investigado. En el caso de La Habana, la reducción en la incidencia global fue de un 56,0 %, en

esto se debe considerar las medidas no farmacéuticas implementadas, que ayudan a evitar o disminuir el contagio. La cobertura de vacunación y otros aspectos metodológicos como la comparación de una ciudad con respecto a países, limitan el análisis.

Beattie, (175) publicó en preprint, un análisis a nivel mundial, en 128 países que habían implementado programas de vacunación. El impacto causal de la administración de las vacunas, en el total de casos por millón, expone los siguientes países con disminución promedio: Singapur, República Centroafricana, Arabia Saudita y Madagascar con disminución entre 16,0 % y 46,0 %. Con relación al impacto en las muertes, los siguientes países obtuvieron una reducción de este indicador entre un 16,0 y un 46,0 %: Vanuatu, China, Nueva Zelanda, Singapur, África Central, Arabia Saudita y Madagascar. Por el contrario, se exponen otros países que obtuvieron un efecto positivo (aumento de la mortalidad), oscilando desde 28,0 % hasta 19015,0 % de incremento de las muertes por millón. Los que experimentaron mayor incremento, en orden creciente fueron: Francia, Finlandia, Brasil, Líbano, Hungría, Uganda, Tailandia, Granada, Fiji, Seichele y Mongolia. En el grupo que obtuvo un aumento de la mortalidad, se menciona a Cuba con un 245,0 % de incremento por millón. Con relación a este resultado, la autora del presente trabajo está en desacuerdo, debido a que la variable de control utilizada fue la serie de tiempo de un conjunto de cuatro países de África, (Burkina Faso, Chad, República Democrática del Congo y Sudán del Sur) lo cuales fueron elegidos por sus índices de gravedad con promedios bajos desde que comenzó la administración de la vacuna, lo que no se corresponde con la metodología descrita en el Causal Impact, pues la variable de control debe ser una serie de tiempo procedente de un contexto donde no se haya intervenido. Una de las críticas dirigidas a este artículo, hace referencia a la poca confianza en los resultados debido a los problemas metodológicos, se señala que los países comparados varían ampliamente en la distribución de edades de sus ciudadanos, características

geográficas, económicas y otras características de la población, sin mencionar sus diferentes estrategias para realizar pruebas de diagnóstico de COVID-19, y de programas de vacunación.

Los resultados evidencian el alto nivel de protección de la vacuna Abdala. El decrecimiento sistemático de casos confirmados y fallecidos, luego de la intervención pone de manifiesto el impacto favorable. En cambio, en las provincias tomadas como control, Camagüey y Holguín, no intervenidas en el momento del estudio, los valores observados en las series de incidencia y mortalidad mostraron una tasa superior con 758,3 y 702,5 para la incidencia; y 67,7 y 61,4 para la muerte por 100 000 habitantes respectivamente.

La política de intervenciones con campañas rápidas y de altas tasas de cobertura de vacunación, permiten lograr el control de la severidad y la mortalidad por COVID-19. Aunque algunos autores mencionan que con niveles de vacunación inferiores a 70,0 %, no se logra una suficiente inmunidad colectiva, en el caso de La Habana con un 63,2 % ya se observó una disminución importante que pudo estar apoyada con las medidas no farmacéuticas y la inmunidad adquirida con la enfermedad. No obstante, los resultados son muy alentadores para futuras olas de infección por variantes venideras del SARS-CoV-2. El análisis descriptivo de series, y el análisis inferencial con el método de Halloran y el modelo BSTS, demuestran el impacto obtenido con la vacuna Abdala y complementan los resultados de la efectividad. Comprender que el impacto de la vacunación fue favorable en la evolución de la epidemia en el período estudiado, ha suscitado una evidencia empírica y científica en Cuba, especialmente en La Habana.

Una limitación para la discusión en el presente estudio, es que el número de publicaciones de efectividad e impacto de vacunas anti COVID-19, encontrados en la revisión bibliográfica, sugiere que estos estudios se realizan principalmente en países de altos ingresos. En ellos, existen diferencias en la aplicación de medidas no farmacológicas, y en muchos casos, tecnologías de vacunas más avanzadas, con diferentes estrategias de vacunación y diferentes efectos duraderos.

Por otra parte, los tiempos de seguimiento de los participantes en las investigaciones, son variables y relativamente cortos, las edades son diferentes y las evaluaciones se han realizado en contextos de variantes en circulación diferentes con distintas metodologías. Las políticas de salud, como, los grupos priorizados, la cobertura de vacunación, las inequidades en la accesibilidad en distintos países y regiones, dificultan la comparación.

4.3 Conclusiones del capítulo IV

El escenario epidemiológico de la COVID-19 ha cambiado sustancialmente, con la circulación de nuevas variantes del SARS-CoV-2 y con la introducción de vacunas, como resultado de ello, la inmunidad colectiva se ha elevado. En el caso de La Habana, la vacunación oportuna, la vacunación acelerada en adultos y niños, la priorización a los grupos y territorios de riesgo, la aplicación de medidas de control y el alcance de la cobertura de vacunación, mayor del 80,0 %, favorecieron los resultados obtenidos.

La aplicación de la dosis de refuerzo antes del predominio de la variante Ómicron, fue una estrategia que evitó que se elevaran los indicadores de gravedad y mortalidad (figura 19). Los valores de impacto de la vacunación mostrados, complementan los resultados de efectividad obtenidos, evidenciando la estrecha interrelación entre ambos indicadores.

Las peculiaridades del Sistema Nacional de Salud Cubano, la voluntad política del gobierno, la condición de ser un país de bajo ingreso, en situación económica adversa, con desarrollo y producción de vacunas propias, son características exclusivas de Cuba. La estrategia de vacunación emprendida por el Minsap, acompañada por una campaña comunicacional, la aceptación de la población de las vacunas cubanas, entre otras, propiciaron que, una vez obtenido el uso de emergencia, Cuba llegara a ser el país que mayor velocidad y cobertura de vacunación lograra en el mundo, demostrando un resultado favorable del impacto de la vacunación y la efectividad de la vacuna Abdala ante la enfermedad grave y la muerte por COVID-19.

CONCLUSIONES

La vacuna Abdala mostró una alta prevención de la enfermedad severa y la muerte en las personas parcialmente y completamente vacunadas, con mayor importancia en aquellas de edades avanzadas.

No se detectaron cambios importantes en la efectividad de la vacuna Abdala en el período de la ola epidémica por la variante Ómicron.

El impacto de la vacunación en la población habanera mostró una reducción importante en los indicadores epidemiológicos de incidencia, gravedad y muerte.

Los resultados obtenidos con los diferentes métodos empleados, mostraron la consistencia de los resultados de impacto.

RECOMENDACIONES

Comunicar los resultados de esta investigación a los decisores del Sistema Nacional de Salud, encargados de diseñar los programas de vacunación, como aporte a la planificación de futuras campañas.

Continuar los estudios de efectividad de la vacuna Abdala a largo plazo, con vistas a monitorear el nivel de protección en la población incluyendo otros grupos de riesgo.

Proponer a las autoridades de Salud el uso de la metodología empleada para la evaluación del impacto (Impacto Causal con el Método de Series de Tiempo de Estructura Bayesiana) en otras intervenciones que se implementen sobre COVID-19 y en otras enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública de Cuba [Internet]. La Habana: MINSAP; 2022 [citado 2 abr. 2022]. La COVID-19 en el mundo. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu>
2. Yoo JH. The Fight against the 2019- nCoV Outbreak: an Arduous March Has Just Begun J Korean Med Sci. [Internet]. 2020 [citado 16 sep. 2021]; 35 (4):e56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995816/>
3. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Información básica sobre el SRAS. Estados Unidos: CDC; [Internet] 2020 [citado 16 sept. 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>
4. World Health Organization. 2019nCoV outbreak is an emergency of international concern [Internet]. Geneva: WHO; 2020. [citado 18 sep. 2021]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern>
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun [Internet]. 2020 [citado 18 Sep 2021]; 109:102433. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>
6. Wu Z, McGorgan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 2020 [citado 18 sep. 2021]; 323(13):1239-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
7. Johns Hopkins University (JHU). Operations Dashboard for ArcGIS [Internet]. Gisanddata.maps.arcgis.com. [citado 18 de sep. 2021] Disponible en: <https://covidinfo.jhu.edu/diagnostic-testing-dashbord/>
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine [Internet]. 2020; 26: 450-5. [citado 11 nov. 2021] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>
9. España. Banco de España. Boletín Económico [Internet]. 2020 [citado 13 nov. 2021]. Disponible en: https://www.bde.es/f/webbde/SES/Secciones/Publicaciones/InformesBoletinesRevistas/BoletinEconomico/Informe%20trimestral/20/Recuadros/IT-3T20_Rec3-Av.pdf
10. Pan American Health Organization [Internet]. Region of the Americas Update. Estados Unidos: PAHO; 2021. [citado 9 oct. 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54984>
11. Beldarraín-Chaple E, Alfonso-Sánchez I, Morales-Suárez I, Durán-García F. Primer acercamiento histórico-epidemiológico a la COVID-19 en Cuba. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 4 May 2022]; 10 (2) Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/862>
12. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2020 [citado 16 sep. 2022]; 19:305-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>

13. Vacuna Abdala con 100% de eficacia ante la enfermedad severa y muerte, reporta CIGB. Noticia de internet. Disponible en <http://www.cubanoticias360.com/vacuna-abdala-con-100-de-eficacia-ante-la-enfermedad.severa-y -muerte-reporta-el-cigb/>
14. Vela Valdés J. ¿Qué significan los cinco candidatos vacunales cubanos contra la COVID-19? Rev Cub Salud Publica [Internet]. 2021[citado 18 sep. 2021]; 47(2):e3122. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/issue/view/56>
15. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Katherine R, Emary W, et al. What defines an efficacious COVID19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis [Internet]. 2021 [citado 18 dic. 2021]; 21(2):e26-e35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125914/>
16. Pachón del Amo I. Epidemiología de las Enfermedades Incluidas en un Programa de Vacunación. España: Sociedad Española de Epidemiología; 2004. Cap.6, Sistemas de vigilancia epidemiológica y vigilancia; p.51-60. Disponible en: <https://seepidemiologia.es/epidemiologia-de-las-enfermedades-incluidas-en-un-programa-de-vacunacion/>
17. Chillerón SC, González GR, Catalán JC. Vacunas. In: Conceptos de salud pública y estrategias preventivas: Un manual para ciencias de la salud. 2aed. Barcelona España: Elsevier; 2013. p. 177-82. Elsevier; 2017 [citado 2019 Jan 29]. p. 177–82. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6734049>
18. Bloom BR, Lambert PH, editors. The Vaccine Book. 2nd edition. Amsterdam; Boston: Academic Press; 2016. [Internet]. 2016 [citado 18 dic. 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128021743/the-vaccine-book>
19. Marziano V, Guzzetta G, Mammone A, Riccardo F, Poletti P, Trentini F, et al. Return to normal: COVID-19 vaccination under mitigation measures. medRxiv [Internet]. 2021 [citado 18 dic. 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.19.21253893v1.full.pdf+html#page>
20. Oosterhout CV, Hall N, Ly H, Tyler KM. COVID-19 evolution during the pandemic – Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. Virulence [Internet], 2021 [citado 18 dic. 2021]; 12(1): 507-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2021.1877066>
21. Iftekhhar EN, Priesemann V, Balling R, Bauer S, Beutels P, Valdez AC. A look into the future of the COVID-19 pandemic in Europe: an expert consultation. Elsevier [Internet]. 2021 [citado 18 sep. 2021]; 8: 100185 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221001629?via%3Dihub>
22. Yu H, Yang J, Marziano V, Deng X, Guzzetta G, Zhang J, et al. Can a COVID-19 vaccination program guarantee the return to a pre-pandemic lifestyle?.[Internet]. research square [Preprint] 2021. [consultado 18 de septiembre de 2021]: 43p. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-200069/v1>
23. Huang B, Wang J, Cai J, Yao S, Sheung Chan PK, Hong-wing Tam T, et al. Integrated vaccination and physical distancing interventions to prevent future COVID-19 waves in Chinese cities. NATuRe HumAN BeHAVIOuR [Internet]. 2021 [citado 18 sep. 2021]; 5: 695–705. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01063-2>
24. Musa SS, Zhao S, Wang MH, Habib AG, Mustapha UT, He D. Estimation of exponential growth rate and basic reproduction number of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Africa. Infect

- Dis Poverty. [Internet] 2020 [citado 18 sep. 2021]; 9(96):1-6. Disponible en: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00718-y>.
25. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the basic reproduction number for COVID-19: A systematic review and meta-Analysis. *J Prev Med Public Health* [Internet]. 2020 [citado 18 sep. 2021]; 53 (3):151-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280807/>
26. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2021 [citado 18 sep. 2021]; 21: 626-36. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00592-1>
27. Sociedad Española de Quimioterapia [Internet]. Vacuna frente al COVID-19. Madrid: SEQ; 2022. [citado 6 febr. 2022]. Disponible en: <https://seq.es/vacunacion-covid-19/>
28. Speiser DE, Bachmann MF. COVID-19: Mechanisms of Vaccination and Immunity. *Vaccines* (Basel). 2020;8(3):404. Published 2020 Jul 22. doi:10.3390/vaccines8030404 [citado 21 sep. 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564472/>
29. Portal Miranda JA. Intervención sanitaria con candidatos vacunales, como estrategia temporal de enfrentamiento a la COVID-19, Cuba, 2021 *Rev Cub Salud Publica* [Internet]. 2021 [citado 18 sep. 2022]; 48(1):e3513. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/issue/view/59>
30. Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, et al. Emergence and evolution of SARS-CoV-2 genetic variants during the Cuban epidemic. *J Clin Virol Plus*. 2022;2(4):100104. doi:10.1016/j.jcvp.2022.100104 [citado 6 nov. 2022]. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9394106/>
31. Centro para el control y la prevención de enfermedades. [Internet]. Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. EE. UU: CDC; 2021. [citado 22 nov. 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
32. Brodersen KH, Galusser F, Koehler J, Remy N, Scott SL. Inferring causal impact using Bayesian structural time-series models. *Annals of Applied Statistics* [Internet]. 2015 [citado 19 dic. 2021]; 9 (1), 247–4. Disponible en: <https://research.google/pubs/pub41854/>
33. Almenares Rodríguez K, Vidal Ledo M, Pérez Leyva ME. Fuentes de información para medir el impacto de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 2021 [citado 2 dic.]; 58:e1178. Disponible en: <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1178>
34. World Health Organization. [Internet] Transcripción de conferencia de la OMS del 11 de marzo del 2020. Geneva: WHO; [Internet] 2020 [citado 12 ene. 2021]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2
35. Medeiros de Figueiredo A, Daponte A, Moreira Marculino de Figueiredo DC, Gil-García E, Kalacheg A. Letalidad de la COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. *Gac Sanit* [Internet]. (2021) [citado 18 sep. 2022]; 35(4):355-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.001>

36. British Broadcasting Corporation. [Internet]. Coronavirus: De Europa el epicentro de la pandemia ahora reporta la OMS. Londres, Reino Unido: BBC mundo; [Internet] 2020. [citado 8 sep. 2022] Disponible en: <https://www.bbc.co.uk/news/world-europe-51876784>
37. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 73. World Health Organization. [Internet]. (2020) [citado 18 sep. 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331686>
38. Organización Panamericana de la Salud. 58º Consejo Directivo. 72ª Sesión del Comité Regional de la OMS para Las Américas. Sesión virtual, 28 y 29 de septiembre del 2020. Washington, DC: OPS; [Internet] 2020. [citado 13 nov. 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/cuerpos-directivos/consejo-directivo/58o-consejo-directivo>
39. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. La región de las Américas reporta la mayoría de las muertes por COVID-19 en todo el mundo. Washington, DC: OPS; [Internet] 2020. [citado 13 nov 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/1-9-2020-region-americas-reporta-mayoria-nuevas-muertes-por-covid-19-todo-mundo>
40. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. [Internet] Edition 44, published 15 June 2021 [citado 8 sep. 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-june-2021>
41. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Data as received by WHO from national authorities, as of 27 September 2020, 10 am CEST. [Internet] 28 September 2020 [citado 8 sep. 2021]. Disponible en: [Weekly epidemiological update - 28 September 2020 \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-28-september-2020)
42. Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz J Infect Dis*. 2021 Jul-Aug;25(4):101606. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101606. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34428473; PMCID: PMC8367756. Disponible en: [The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 \[Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda\] on the efficacy of subunit recombinant vaccines - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428473/)
43. Ares S, Astier MP, Gómez R, Fernández M, Bueno JM. Gestión de los recursos humanos y estrategias de vacunación en atención primaria en Europa en la pandemia COVID-19, *Atención Primaria*. [internet]. 2021 [citado 8 sep. 2021]; 10 (53), <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102132> Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656721001669>
44. Dale B, Stylianou N. Vacunas contra el Coronavirus: ¿Cuál es la situación de tu país? [Internet]. BBC News Mundo; 2021 [consultado 7 May 2021]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56025727>
45. Díaz Pinzón JE. Estudio de la vacunación contra el COVID-19 a nivel de América. *Repert. Med. Cir.* [Internet]. 21 de junio de 2021 [citado 14 de agosto de 2022];:30-4. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1213>
46. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet*. 2021 Sep [citado 10/08/2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41576-021-00408-x.pdf>
47. Van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with

- coronavirus disease-2019 (COVID-19). Nat Comm [Internet]. 2021[citado 8 sep. 2021]; 12 (267): 1-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20568-4>
48. Zhang M, Liang Y, Yu D, Du B, Cheng W, Li L, Yu Z, Luo S, Zhang Y, Wang H, Zhang X, Zhang W. A systematic review of Vaccine Breakthrough Infections by SARS-CoV-2 Delta Variant. [Internet]. Int J Biol Sci. 2022 [citado 8 sep. 2021] Jan 1;18(2):889-900. doi: 10.7150/ijbs.68973. PMID: 35002532; PMCID: PMC8741840. Disponible en: [A systematic review of Vaccine Breakthrough Infections by SARS-CoV-2 Delta Variant - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002532/)
49. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. CD59/INF/1 - Actualización sobre la COVID-19 en la Región de las Américas. Washington, DC: OPS; 2021. [citado 13 mar 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/cd59inf1-actualizacion-sobre-covid-19-region-americas>
50. Voz de América. [Internet]. OPS: contagios por COVID-19 disminuyen en las Américas. Estados Unidos: VOA; 2021. [citado 8 sep. 2022] Disponible en: <https://www.vozdeamerica.com/a/ops-contagios-por-covid-19-disminuyen-en-america-latina/6259923.html>
51. Amnesty International. A double dose of inequality. Pharma Companies and the COVID-19 vaccines crisis 22 de septiembre de 2021. [citado 8 mar. 2022] Disponible en: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/big-pharma-human-rights-crisis-vaccine-covid-19-inequity-amnesty/>
52. European Centre for Disease Prevention and Control. [Internet]. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 13 January 2022) Unión Europea: ecdc; 2022 [citado 30 mar. 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-13-january-2022>
53. World Health Organization. [Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 59. Geneva: WHO; 2020. [citado 8 sep. 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331597>
54. Más Bermejo P. La COVID 19 y la práctica epidemiológica en Cuba. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2020 [citado 8 nov. 2021]; 57:e307. Disponible en: <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/307/271>
55. Ministerio de Relaciones Exteriores de Cuba. [Internet]. Protocolos Sanitarios para viajeros a partir del 7 de noviembre. Cuba: MINTUR; 2021. [citado 8 sep. 2021]. Disponible en: <https://misiones.cubaminrex.cu/es/articulo/nuevos-protocolos-sanitarios-para-viajeros-partir-del-7-de-noviembre>
56. Cubadebate. [Internet]. La Habana retrocede a la fase de transmisión autóctona limitada: Detenido el curso escolar en varios municipios del país. Cuba: Cubadebate; 2021. [citado 8 sep. 2021] Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/?s=La+Habana+retrocede+a+la+fase+de+transmisi%C3%B3n+aut%C3%B3ctona+limitada%3A+Detenido+el+curso+escolar+en+varios+municipios+del+pa%C3%ADs>
57. Más Bermejo P. Estrategias para adaptarse a las realidades operativas en la pandemia de la COVID-19. Infodir [Internet]. 2021 [citado 14 nov. 2021]; 36: e_1125. Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1125>
58. Ministerio de Salud Pública. [Internet]. Variante Delta: desafíos e incertidumbres ante mayor incidencia de COVID-19. Cuba: MINSAP; 2021 [citado 14 nov. 2021]. Disponible en:

<https://salud.msp.gob.cu/variante-delta-desafios-e-incertidumbres-ante-mayor-incidencia-de-covid-19/>

59. Redacción Nacional. Peligrosa variante Delta del SARS-CoV-2 podría predominar en Cuba. Granma [Internet]. 21 de julio de 2021 [citado 14 de Nov. 2021]. Disponible en: <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2021-07-21/peligrosa-variante-delta-del-sars-cov-2-podria-predominar-en-cuba-video>
60. Ministerio de Salud Pública. [Internet]. Parte de cierre del día 24 de agosto a las 12 de la noche. Cuba: MINSAP; 2021. [citado 14 nov. 2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-24-de-agosto-a-las-12-de-la-noche-2/>
61. Aja Díaz A, Alfonso de Armas M, Araujo González R, Barber Caso C, Bárcenas Alfonso J, Barros Díaz OZ, et al. Demografía y COVID-19. Diferenciales sociales y epidemiológicos de una pandemia. [Internet] Universidad de La Habana: CEDEM; 2020. [citado 14 nov. 2021]. 156 p. Disponible en: <https://cuba.unfpa.org/es/publications/demograf%C3%ADa-y-covid-19-diferenciales-sociales-y-epidemiol%C3%B3gicos-de-una-pandemia>
62. Barrantes Sotela O, Solano Mayorga MA. Comportamiento espacial de la pandemia COVID-19 en Costa Rica durante los meses de marzo y abril de 2020 mediante un análisis de correlación espacial. POSICIÓN [Internet]. 2020 [citado 12 sep. 2021]; 3: 2-17. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/341552796_Comportamiento_espacial_de_la_pandemia_COVID-19_en_Costa_Rica_durante_los_meses_de_marzo_y_abril_de_2020_mediante_un_analisis_de_autocorrelacion_espacial
63. Marañón Cardonne T, Griñán Semanat DY, Landazuri Llago S, Marañón Reyes EJ. Investigaciones clínicas sobre COVID-19. Una breve panorámica. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 14 nov. 2021]; 10(3). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/910/950>.
64. Izquierdo Toledo Y, Valdés Hernández D. La COVID-19 en Cuba y los candidatos vacunales autóctonos. Revista Foro Cubano de divulgación [Internet]. 2021 [citado 14 nov. 2021]; 4(3). Disponible en: https://revistas.usergioarboleda.edu.co/index.php/fc_divul/article/view/1918
65. Cuba Ahora. [Internet]. Candidatos vacunales cubanos: algunos resultados y novedades. Cuba: Cuba Ahora; 2021. [citado 14 nov. 2021]. Disponible en: <https://www.cubahora.cu/ciencia-y-tecnologia/candidatos-vacunales-cubanos-algunos-resultados-y-novedades>
66. Ochoa Azze RF. Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación. La Habana: Finlay; 2007 [citado 16 oct. 2021]. 85p. Disponible en: <https://www.paho.org/cub/dmdocuments/PubFINLAY-LIBROInmunoepidemEstrategiasVacunacion2007.pdf>
67. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Caracterización genómica de un nuevo SARS-CoV-2. *Gene Rep.* 2020;19:100682. doi:10.1016/j.genrep.2020.100682. [Internet]. 2020 [citado 23 ene. 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300673/>
68. Lozada I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2020 [citado 23 ene. 2022]; 37(2):312-9. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5490/3552>
69. Ovsynnikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev.* [Internet]. 2020 [citado 30 oct 2021]; 296:205-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12897>

70. Center for Disease Control and Prevention (CDC) SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Serie en internet] [Citado 30 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
71. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. Vacunas [Internet]. 2021 [citado 30 oct. 2021]; 22(3):173-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275477/>
72. Karim SSA. Vaccines and SARS-CoV-2 Variants: the urgent need for a correlate of protection. Lancet. [Internet]. 2021 [citado 31 oct. 2021]; 397(10281): 1263-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984864/>
73. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res [Internet]. 2020 [citado 10 de ago. 2021]; 24: 91-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540?via%3Dihub>
74. Qiu Y, Zhao Y, Wang Q, Li J, Zhou Z, Liao C, et al. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. Microbes Infect [Internet]. preprints.org [Preprint]. 2020 [citado 16 Jun 2021]:13p. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0091/v1>
75. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA [Internet]. 2020 [citado 16 jun. 2021];324(8):782-93. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
76. Sánchez Valverde AJ, Castillo Caicedo CR, Miranda Temoche CE, Tixe Padilla TM, Arellano Hernández NB. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. Revista Eugenio Espejo [Internet]. 2021 [citado 16 ene. 2022];15(2): 98-114. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=572866949012>
77. Bland, J., & Clements, C. J. (1998). Protecting the world's children: the story of WHO's immunization programme. In *World health forum 1998*; 19 (2): 162-173. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/55604/WHF_1998?sequence=1
78. Sallate M, Carvallo DE, Martínez EN, Cristancho MC. COVID-19: Fisiología e inmunopatología. Med Interna (Caracas). 2021; 37(1) 3-12.
79. Organización Mundial de la Salud. Vacunas. Ginebra: OMS; 2018 [citado 1 oct. 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
80. Arrazola Martínez MP, de Juanes Pardo JR, García de Codes Ilario A. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015 [citado 16 oct. 2021]; 33(1):58–65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-conceptos-generales-calendarios-vacunacion-sistemica-S0213005X1400398X>
81. Nascimento IP, Leite LCC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. Braz J Med Biol Res. [Internet]. 2012 [citado 21 jun 2021]; 45 (12): 1102-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22948379/>

82. Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19. Sociedad Española de Quimioterapia Infección y Vacunas. Documento Versión 6.1, 21 de junio 2021. Citado 6 de nov. de 2021. Disponible en: <https://seq.es/vacunación-covid-19/>
83. Pulendran B, Ahmed R. Mecanismos inmunológicos de la vacunación. *Nat Immunol*. 2011;12(6):509-517. doi:10.1038/ni.2039 [Citado 21 sep. 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253344/>
84. Siegrist C, Lambert P. How Vaccines Work. The Vaccine Book. Understanding Vaccine Impact at Population and Individual Levels. Chapter 2. (33-41) [Citado 21 sep. 2021] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802174-3.00002-3>
85. Pollard, A.J., Bijker, E.M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 21, 83–100 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>. [citado 14 ene. 2021] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00479-7>
86. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Cohen AA, Provost G, Khalil A, Lacombe G, Rodrigues S, Desroches M, Hirokawa K, Franceschi C, Witkowski JM. Immunosenescence and Altered Vaccine Efficiency in Older Subjects: A Myth Difficult to Change. *Vaccines*. 2022; 10(4):607. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040607> Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/4/607>
87. FRANCE 24. [Internet]. Panorama de las vacunas anticovid en el mundo. Francia: France Médias Monde; 2021. [citado 14 nov. 2021]. Disponible en: <https://www.france24.com/es/minuto-a-minuto/20210929-panorama-de-las-vacunas-anticovid-en-el-mundo>
88. Pfizer. [Internet]. Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints. Nueva York, Estados Unidos: Pfizer; 2020 [citado 14 nov. 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/Pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
89. AstraZeneca [Internet]. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19. Cambridge, Inglaterra: AstraZeneca; 2020 [citado 14 nov. 2021]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html>
90. Business Wire [Internet]. Moderna Announces Primary Efficacy Analysis in Phase 3 COVE Study for its COVID-19 Vaccine Candidate and Filing Today with U.S. FDA for Emergency Use Authorization. Francisco, California (U.S.): Business Wire; 2020 [citado 14 nov. 2021] Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20201130005506/en/Moderna-Announces-Primary-Efficacy-Analysis-in-Phase-3-COVE-Study-for-Its-COVID-19-Vaccine-Candidate-and-Filing-Today-with-U.S.-FDA-for-Emergency-Use-Authorization>
91. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. La OMS publica su primera validación del uso de emergencia para una vacuna de COVID-19 y acentúa la necesidad del acceso global equitativo. Geneva: OMS; 2020 [citado 14 nov. 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
92. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Wells CR, Shoukat A, Singer BH, et al. The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. [Internet]. *medRxiv*. [Preprint.]. 2020 [citado 7 dic. 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709178/>

93. Fischer M. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1–April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [citado 7 dic. 2021]; 70:792–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043615/>
94. Kang M, Xin H, Yuan J, Taslim Ali S, Liang Z, Zhang J, et al. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China. [Internet]. medRxiv. [Preprint]. 2021 [citado 7 dic. 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>
95. Leveau CM, Velázquez GA. COVID-19 y adultos mayores: asociaciones espaciotemporales entre mortalidad y vacunación en la provincia de Buenos Aires-Argentina. [Internet]. preprints.scielo [Preprint]. 2021. [citado 7 dic. 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2876>
96. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* [Internet]. 2021 [citado 7 dic. 2021]; 397(10287):1819–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8099315/>
97. Iheanacho CO, Eze UIH, Adida EA. A systematic review of effectiveness of BNT162b2 mRNA and ChAdOx1 adenoviral vector COVID-19 vaccines in the general population. *Bull Natl Res Cent* [Internet]. 2021 [citado 7 dic. 2021]; 45(150): 2–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42269-021-00607-w>
98. Helms-Mousten IR, Emborg H, Nielsen J, Neilsen KF, Krause TG, Molbak K, et al. (2021) Vaccine effectiveness after first and second dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in longterm care facility residents and healthcare workers: a Danish cohort study. [Internet]. MedRxiv [Preprint]. 2021 [citado 7 dic. 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.08.21252200v1>
99. Vasileious E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admission in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. [Internet]. 2021 [citado 7 dic. 2021]; 397(10285):1646–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901420/>
100. Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson S, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado 7 dic. 2021]; 374:n1943. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417165/>
101. Hungerford D, Cunliffe NA. Real world effectiveness of covid-19 vaccines Rigorous studies of these vaccines inaction are an urgent priority globally. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado 11 sep. 2021]; 374. Disponible en: <https://livrepository.liverpool.ac.uk/3134565/>
102. Limonta-Fernández M, Chinea-Santiago G, Martiñin-Dunn AM, Gonzalez-Roche D, Bequet-Romero M, Marquez-Perer G, et al. El dominio de unión al receptor SARS-CoV-2 expresado en *Pichia pastoris* como candidato antígeno vacunal. [Internet] medRxiv [Preprint]. 2021 [citado 9 dic. 2021]. 58p. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.29.21259605v1>
103. Lemos-Pérez G, Chávez-Valdés H, Freyre-Corrales G, Vázquez-Arteaga A, Álvarez-Acevedo B, Ávila-Díaz L, et al. Elevated antibody titers in Abdala vaccinees evaluated by Elecsys® anti-SARSCoV-2 S highly correlate with UMELISA SARS-CoV-2 ANTI RBD, ACE-2 binding inhibition and viral neutralization assays. [Internet] medRxiv [Preprint]. 2021 [citado 9 dic. 2021].

15p.

Disponible

en:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.18.21265169v1.full.pdf+html>

104. Gilda Lemos-Perez, Sheila Chavez-Valdes, Hany Gonzalez-Formental, Giselle Freyre-Corrales, Amalia Vazquez-Arteaga, Beatriz Alvarez-Acevedo, et al. Elevated Antibody Titers in Abdala Vaccinees Evaluated by Elecsys® Anti-SARS-Cov-2 S Highly Correlate with UMELISA SARS-Cov-2 ANTI RBD, ACE-2 Binding Inhibition and Viral Neutralization Assays. *Journal of Biotechnology and Biomedicine* 5 (2022): 151-157. [citado 9 dic. 2021] Disponible en: <https://www.fortunejournals.com/articles/elevated-antibody-titers-in-abdala-vaccinees-evaluated-by-elecsysreg-antisarscov2.pdf>
105. Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). *EClinicalMedicine*. 2022;46:101383. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101383 [citado 31 may. 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8994669/>
106. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. [Internet]. ABDALA 50 µg (Vacuna anti COVID-19 de subunidad proteica). La Habana: CECMED; 2021. [citado 9 dic. 2021] <https://www.cecmecd.cu/registro/rcp/biologicos/abdala-50-mg-vacuna-anti-covid-19-subunidad-proteica>
107. Borrás E, Domínguez A, Sallera L. Evaluación de la efectividad de los programas de vacunación. *Gac Sanit*. [Internet]. 2011 [citado 11 sep. 2021]; 25(Supl1):49-55. Disponible en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-evaluacion-efectividad-programas-vacunacion-articulo-resumen-S0213911111700085>
108. OPS. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. Interim guidance. [Internet] 17 march 2021. Citado 30 jul. 2021. Disponible en: https://WHO/2019-nCoV/vaccine_effectiveness/measurement/2021.1
109. Sahai, H., & Khurshid, A. (1995). *Statistics in epidemiology: methods, techniques and applications*.) [Internet]. 1995 [citado 11 sep. 2021] [Statistics in Epidemiology: Methods, Techniques and Applications - Hardeo Sahai, Anwer Khurshid - Google Libros](https://books.google.com/books?id=H8EoAAAAMAAJ)
110. Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2002;26(3):451-457. [Internet]. 2002 [citado 11 sep. 2021]; 26(3):451-457. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12416713/>
111. Giglio N, Bakir J, Gentile A. Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* [Internet]. 2018 [citado 11 sep. 2021]; 60 (268):34-41. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1103535>
112. Comstock GW. Evaluación de la efectividad de la vacunación y la eficacia de las vacunas mediante estudios de casos y controles. *Bol Oficina Sanit Panam* [Internet]. 1996 [citado 11 sep 2021]; 121(3): 228-42 Disponible en : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/15438>
113. Verani JR, Baqui AH, Broome CV, Cherian T, Cohen C, Farrar JL, et al. Case-control vaccine effectiveness studies: Preparation, design and enrollment of cases and control. *Vaccine* [Internet]. 2017 [citado 18 nov. 2021]. 35(25):3295-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442231/>
114. Hungerford D, Cunliffe NA. Real world effectiveness of covid-19 vaccines. Rigorous studies of these vaccines in action are an urgent priority globally *BMJ* [Internet]. 2021 [citado 11 sep. 2021]; 374:n2034 Disponible en: <https://livrepository.liverpool.ac.uk/3134565/>

115. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22(4):742-746. doi:10.1093/ije/22.4.742. [citado 19 dic 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8225751/>
116. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine* 2013; 31(48): 5634-42.
117. Manish M. Patel, Jacqueline Tate, Margaret Cortese, Daniel C. Payne, Greg Armstrong, Umesh D. Parashar, Ben Lopman, The impact of indirect benefits of vaccination on postlicensure vaccine effectiveness estimates: A scenario analysis, *Vaccine*, Volume 28, Issue 50, 2010, Pages 7987-7992, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.044>. [Internet]. 2010 [citado 19 dic 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1001354X>.
118. Pomeranz D. Métodos de evaluación. [Internet]. Boston: Harvard Busines School; 2013. [citado 25 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.hbs.edu/ris/Supplemental%2520Files/Metodos-de-Evaluacion-de-impacto_50067.pdf
119. Abadie A, Diamond A, Haimmueler J. Synthetic Control Methods in Comparative Case Studies: Estimating the Effect of California's Tobacco Control Program. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 2010 [citado 19 dic 2021]; 105(490): 493-505. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1198/jasa.2009.ap08746>
120. Abadie A, Diamond A, Haimmueler J. Synth: An R Package for Synthetic Control Methods in Comparative Case Studie. *Journal of Statistical Software*. [Internet]. 2011 [citado 26 dic. 2021]; 42(13):2-17 Disponible en: <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/71234>
121. Linares-Pérez N, et al. La vigilancia y la evaluación de impacto como estrategias de salud pública: aportes para la introducción de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae*. *Vacunas*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2018.03.003>
122. Ministerio de Salud Pública [Internet]. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. La Habana: MINSAD; 2021 [citado 19 dic. 2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/protocolo-de-manejo-clinico-de-covid-19-version-1-6/>
123. Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Annals of Translational Medicine*. 2018 Apr;6(7). 121. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.02.12>
124. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. [Internet] 2020 [citado 19 dic. 2021]; 20: 615-32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00434-6>
125. Gustafson CE, Kim C, Weyand CM, Goronzy JJ. Influence of immune aging on vaccine responses. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 19 dic. 2021]; 145(5):1309-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386655/>
126. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020 [citado 19 dic 2021]; 81:104260. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092483/>
127. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado 19 dic 2021]; 9; 385(24):e83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34614327/>

128. García Osorno ZR, Perón Medina LÁ, Ramírez Velázquez IO, Morales Fernández JA, Mosqueda Martínez EE, Vilchis HJ, et al. Vacunas contra la COVID-19. *Acta Med.* [Internet]. 2021[citado 19 dic. 2021]; 19(3):429-44. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101742&id2>
129. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 [citado 19 dic. 2021]; 20(10):581-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839569/>
130. Bergwerk M, Gonen Ta, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado 19 dic. 2021]; 385: 1474-84. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109072>
131. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med* [Internet]. 2021[citado 19 dic. 2021]; 385: 320-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2107058>
132. Ferdinands J, Thompson M, Blanton L, Spencer S, Grant L, Fry A. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. *Vaccine* [Internet]. 2021 [citado 19 dic. 2021]; 39(28):3678-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090700/>
133. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. [Internet]. medRxiv [Preprint]. 2021 [citado 19 dic. 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21251283v1>
134. Suthar M, Arunachalam PS, Hu M, Reis N, Trisal M, Raeber O, et al. Durability of immune responses to the BNT162b2 mRNA vaccine. [Internet] bioRxiv [Preprint]. 2021 [citado 19 dic. 2021]. Disponible en: <https://www.scienceopen.com/document?vid=18babe0d-e572-4770-9e68-502d420e5f17>
135. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med.* [Internet]. 2021 [citado 19 dic. 2021]; 384(23):2259-61. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2103916>
136. Más-Bermejo PI, Dickinson-Meneses FO, Almenares-Rodríguez K, et al. Cuban Abdala vaccine: Effectiveness in preventing severe disease and death from COVID-19 in Havana, Cuba; A cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;16:100366. doi:10.1016/j.lana.2022.100366 [citado 11 sep. 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9507841/>
137. Almenares-Rodríguez K, Más-Bermejo P, Sánchez-Valdés L, Vidal-Ledo M, Dickinson-Meneses F. Impacto y efectividad de la vacuna Abdala en la provincia Matanzas ante la enfermedad sintomática y la muerte por COVID-19. *Revista Cubana de Salud Pública* [Internet]. 2022 [citado 17 Nov 2022]; 48 (3) Disponible en: <https://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/3568>
138. Galbán-García E, Más-Bermejo P. COVID-19 in Cuba: assessing the national response. *MEDICC Rev.* 2020;22(4):29–34. doi: 10.37757/MR2020.V22.N4.5 [Internet]. 2020 [citado 11 sep. 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295317/>
139. Mas Bermejo P, Sánchez Valdés L, Somarriba López L, et al. Equity and the Cuban National Health System's response to COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2021;45:e80. Published 2021 Jul 1. doi:10.26633/RPSP.2021.80. [Internet]. 2021[citado 20 nov. 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34220992/>

140. Gorry C. Vaccines and Public Trust: Containing COVID-19 in Cuba. *MEDICC Rev.* 2022;24(1):9-13. Published 2022 Jan 31. doi:10.37757/MR2022.V24.N1.11 [Internet]. 2022 [citado 18 jun. 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35157633/>
141. World Health Organization (WHO) Based on ICD International Statistical Classification of Diseases (16 April 2020) WHO; Geneva: 2020. International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. [Internet]. 2020 [citado 14 ene.2021] Disponible en: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf.
142. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *New Eng J Med.* 2021;385(10):875–884. doi: 10.1056/NEJMoa2107715. [Internet]. 2021 [citado 11 jun 2022] https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107715?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
143. Guinovart D, Guinovart R, Vajravelu K, Morales W, Abello I. Multi-population analysis of the Cuban SARS-CoV-2 epidemic transmission before and during the vaccination process. *Phys Fluids.* 2021;33 doi: 10.1063/5.0066912. [Internet]. 2021 [citado 11 ene. 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8561656/>
144. Nuraini N., Khairudin K., Hadisoemarto P., Susanto H., Hasan A., Sumarti N. Mathematical models for assessing vaccination scenarios in several provinces in Indonesia. *BMJ.* 2020 doi: 10.1101/2020.12.21.20248241. medRxiv. [Internet]. 2021 [citado 11 ene. 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585032/>
145. Li Qian, Tang Biao, Bragazzi Nicola Luigi, Xiao Yanni, Wu Jianhong. Modeling the impact of mass influenza vaccination and public health interventions on COVID-19 epidemics with limited detection capability. *Math Biosci. NIH.* 2020;325:08378. doi: 10.1016/j.mbs.2020.108378 [Internet]. 2020 [citado 11 ene. 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507746/>
146. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. *N Engl J Med.* 2022;386(2):116-127. doi:10.1056/NEJMoa2116063. [Internet]. 2022 [citado 14 jun. 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8693697/>
147. Caifang Z, Weihao S, Xiaorui C, Bowen Z, Gaili W, Weidong Z. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;(21) doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8561656/>
148. Higdon MM, Wahl B, Jones CB, et al. A systematic review of coronavirus disease 2019 vaccine efficacy and effectiveness against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and disease. *Open Forum Infect Dis.* 2022 doi: 10.1093/ofid/ofac138.eCollection. [Internet]. 2022 [citado 14 jun. 2022] <https://academic.oup.com/ofid/article/9/6/ofac138/6570021?login=false>
149. Mohammed I, Nauman A, Paul P, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 doi: 10.1080/21645515.2022.2027160. [Internet]. 2022 [citado 11 ene. 2022] Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21645515.2022.2027160?>
150. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet.* 2022;5(399(10328)):924–944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0. [Internet]. 2022 [citado 14 jun. 2021] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35202601/>

151. Teerawattananon Y, Anothaisintawee T, Pheerapanyawaranun C, et al. A systematic review of methodological approaches for evaluating real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: advising resource-constrained settings. *PLoS One*. 2022;17(1) doi: 10.1371/journal.pone.0261930. [Internet]. 2021 [citado 11 jun. 2022] Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261930>
152. Patel MK, Bergeri I, Bresee JS, et al. Evaluation of post-introduction COVID-19 vaccine effectiveness: summary of interim guidance of the world health organization. *Vaccine*. 2021;39(30) doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.099. [Internet]. 2021 [citado 11 ene. 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8166525/pdf/main.pdf>
153. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021 [citado 11 nov. 2021]; 398(10309): 1407–16. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02183-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02183-8/fulltext).
154. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado 18 dic. 2021]; 385:585-94. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2108891>
155. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* [Internet]. 2021 [citado 11 sep. 2022]; 596: 276-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03777-9>
156. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y biobancos [Internet] 2016 [Citado 20 nov. 2022] Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>
157. Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJM, Corchado-Garcia J, OHoro JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence [Internet]. medRxiv [Preprint]. 2021 [citado 11 dic. 2021]: 34 p. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.21261707v3.full.pdf+html>
158. Link R. COVID-19 Vaccine Effectiveness in the United States. CDC September 28, 2021. [cdc.gov/coronavirus](https://www.cdc.gov/coronavirus/). [citado 11 dic. 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/index.html>
159. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Clinical severity and MRNA vaccine effectiveness for Omicron, Delta, and Alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: A prospective observational study [Internet]. MedRxiv [Preprint]. 2022 [citado 11 mar. 2022]: 37 p. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.06.22270558v1.full.pdf+html>
160. Menni C, May A, Polidori L, Loucal P, Wolf J, Capdevila J, et al. Disminución y efectividad de la vacuna COVID-19 y efectos secundarios de los refuerzos: un estudio comunitario prospectivo del Estudio ZOE COVID. *Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2022 [citado 11 nov. 2021]; 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309922001463?via%3Dihub>

161. Collie S, Moultrie H, Bekker L, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against Omicron variant in South Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [citado 11 sep. 2021]; 386:494-6. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2119270>
162. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2022 [citado 11 mar. 2022]; 1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.27697>
163. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol* 1997; 146(10): 789-803.
164. Hass EJ, McLaughlin JM, Khan F, Angulo FJ, Anis E, Lipsitch M, et al. Infections, hospitalisations, and deaths averted via a nationwide vaccination campaign using the Pfizer–BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: a retrospective surveillance study. *Lancet Infection* [Internet]. 2021 [citado 11 mar. 2022]; 22: 357-66. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00566-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00566-1/fulltext)
165. Chen X, Huang H, Ju J, Sun R, Zhang J. Impact of vaccination on the COVID-19 pandemic: Evidence from U.S. states [Internet]. medRxiv [Preprint]. 2021 [citado 11 mar. 2022]: 45 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.21256892>
166. Vilches TN, Zhang K, Van Exan R, Langley JM, Moghadas SM. Projecting the impact of a two-dose COVID-19 vaccination campaign in Ontario, Canada. *Vaccine* [Internet]. 2021 [citado 11 sep. 2022]; 39(17):2360-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21003625>
167. Shim E. Projecting the Impact of SARS-CoV-2 Variants and the Vaccination Program on the Fourth Wave of the COVID-19 Pandemic in South Korea. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado 11 nov. 2021]; 18(14):7578. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/14/7578>
168. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* [Internet]. 2021 [citado 18 dic. 2021]; 398(10316):2093-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756184/>
169. Makhoul M, Chemaitelly H, Ayoub HH, Seedat S, Abu-Raddad LJ. Epidemiological Differences in the Impact of COVID-19 Vaccination in the United States and China. *Vaccines* [Internet]. 2021 [citado 18 oct. 2021]; 9(3): 223. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/3/223>
170. Victoria C, Castro MC, Gurzenda S, Medeiros AC, Francac GVA, Barrosa AJ. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely collected data on vaccine coverage and mortality. *EClinical Medicine* [Internet]. 2021 [citado 18 nov. 2021]; 38(101036): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101036>
171. Carreño JM, Alshammary H, Tcheou J, Singh G, Raskin A, Kawabata H, et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARSCoV-2 Omicron. *Nature* [Internet]. 2021 [citado 11 nov. 2021]; 602(7898):682-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35016197/>
172. Lavista Ferres JM, Richardson BA, Weeks WB. Association of COVID19 vaccination prioritization and hospitalization among older Washingtonians. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2021 [citado 18 abr. 2022]; 2780-2. Disponible en: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.17315>

173. Mourtgos SM, Adams IT. COVID-19 vaccine program eliminates law enforcement workforce infections: a Bayesian structural time series analysis. *An International Journal* [Internet]. 2021 [citado 18 mar. 2022]; 22(5): 1557-68. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/15614263.2021.1894937?scroll=top&needAccess=true>
174. Toharudin T, Pontoh RS, Caraka RE, Zahroh S, Kendogo P, Sijabat N, et al. National Vaccination and Local Intervention Impacts on COVID-19 Cases. *Sustainability*. [Internet]. 2021 [citado 11 oct. 2021]; 13(15): 8282. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2071-1050/13/15/8282>
175. Beattie K. Worldwide Bayesian Causal Impact Analysis of Vaccine Administration on Deaths and Cases Associated with COVID-19: A BigData Analysis of 145 Countries [Internet]. ResearchGate [Preprint]. 2021 [citado 11 dic. 2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/356248984_Worldwide_Bayesian_Causal_Impact_Analysis_of_Vaccine_Administration_on_Deaths_and_Cases_Associated_with_COVID-19_A_BigData_Analysis_of_145_Countries
176. León TM, Dorabawila V, Nelson L, Lutterloh E, Bauer UE, Backenson B, et al. COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis — California and New York, May–November 2021. *MMWR*. [Internet]. 2022 [citado 11 mar. 2022] 71(4): 125–131. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e1.htm?scid=mm7104e1_w

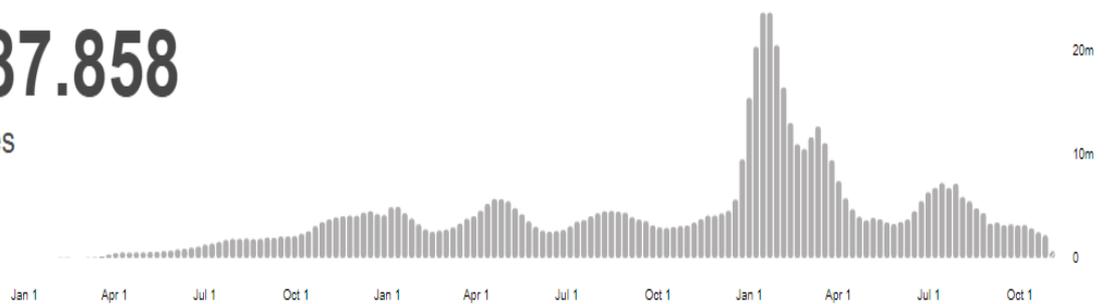
ANEXOS

Anexo 1. Figuras del capítulo I

Global Situation

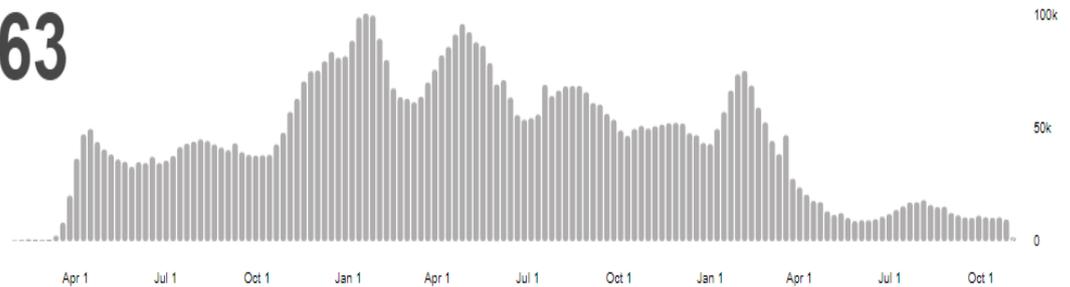
630.387.858

confirmed cases



6.583.163

deaths



Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.

Figura 1. Casos confirmados y muertes por COVID-19 en el mundo, 2020-2022

Fuente: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/>

Situation by WHO Region

Europe	262.088.023	confirmed
Americas	180.429.028	confirmed
Western Pacific	94.824.020	confirmed
South-East Asia	60.507.835	confirmed
Eastern Mediterranean	23.168.524	confirmed
Africa	9.369.664	confirmed

Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.

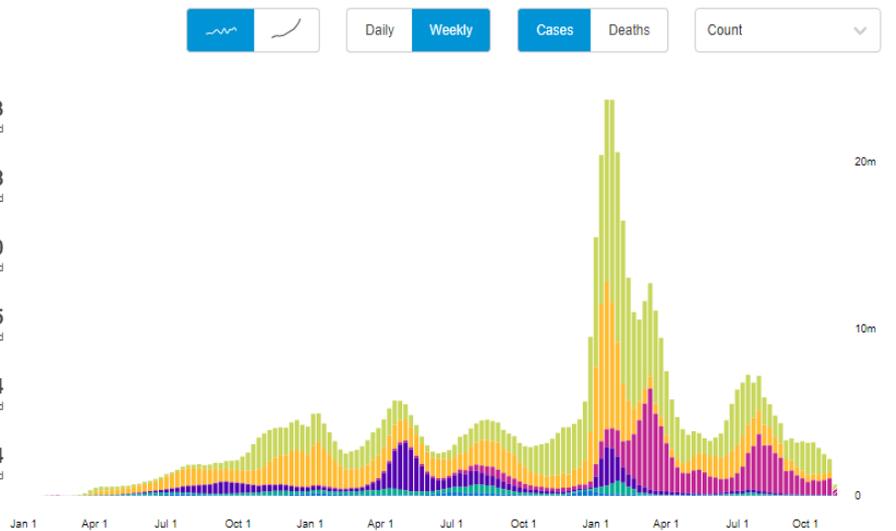


Figura 2. Casos confirmados por COVID-19 según regiones, 2020-2022

Fuente: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/>

Situation by WHO Region

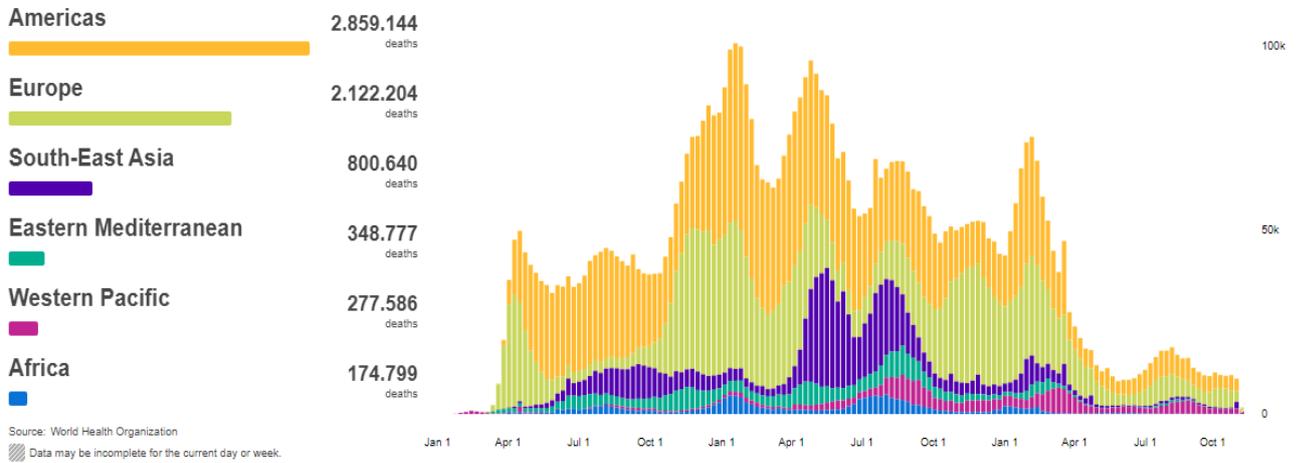


Figura 3. Número de muertes por COVID-19 según regiones, 2020-2022

Fuente: [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard](https://covid19.who.int/). <https://covid19.who.int/>

Cuba Situation

1.111.300
confirmed cases

8530
deaths

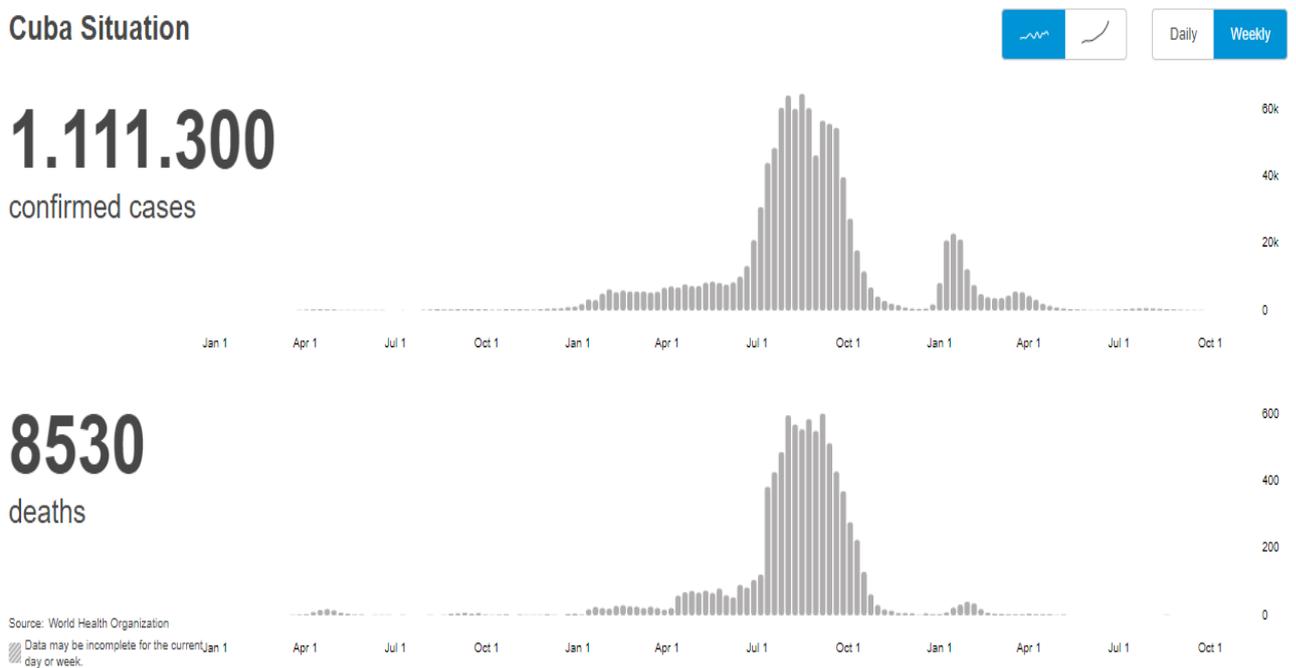


Figura 4. Casos confirmados y muertes por COVID-19. Cuba, 2020-2022

Fuente: [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard](https://covid19.who.int/). [Cuba: WHO Coronavirus Disease \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](https://covid19.who.int/cuba) | [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](https://covid19.who.int/cuba)

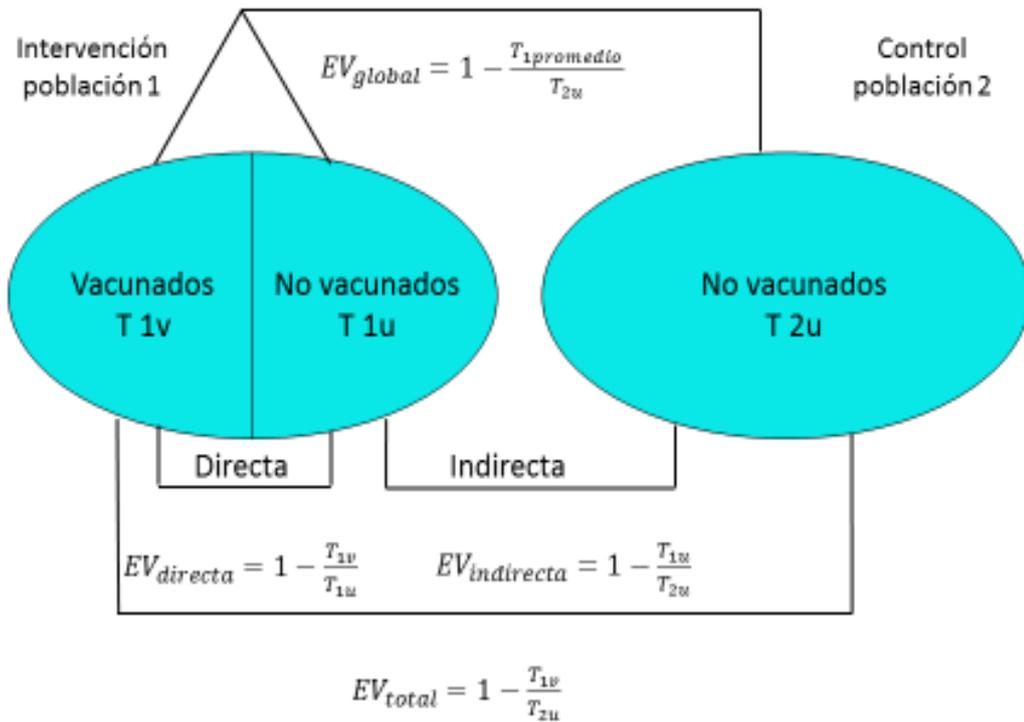


Figura 5. Esquema del modelo Halloran.

EV: efectividad vacunal, T_{1v}: tasa en grupo vacunado de la población 1, T_{1u}: tasa en grupo no vacunado de la población 1, T_{2u}: tasa en no vacunados de la población 2, T_{1promedio}: tasa promedio en la población 1 (combinación de vacunados y no vacunados)

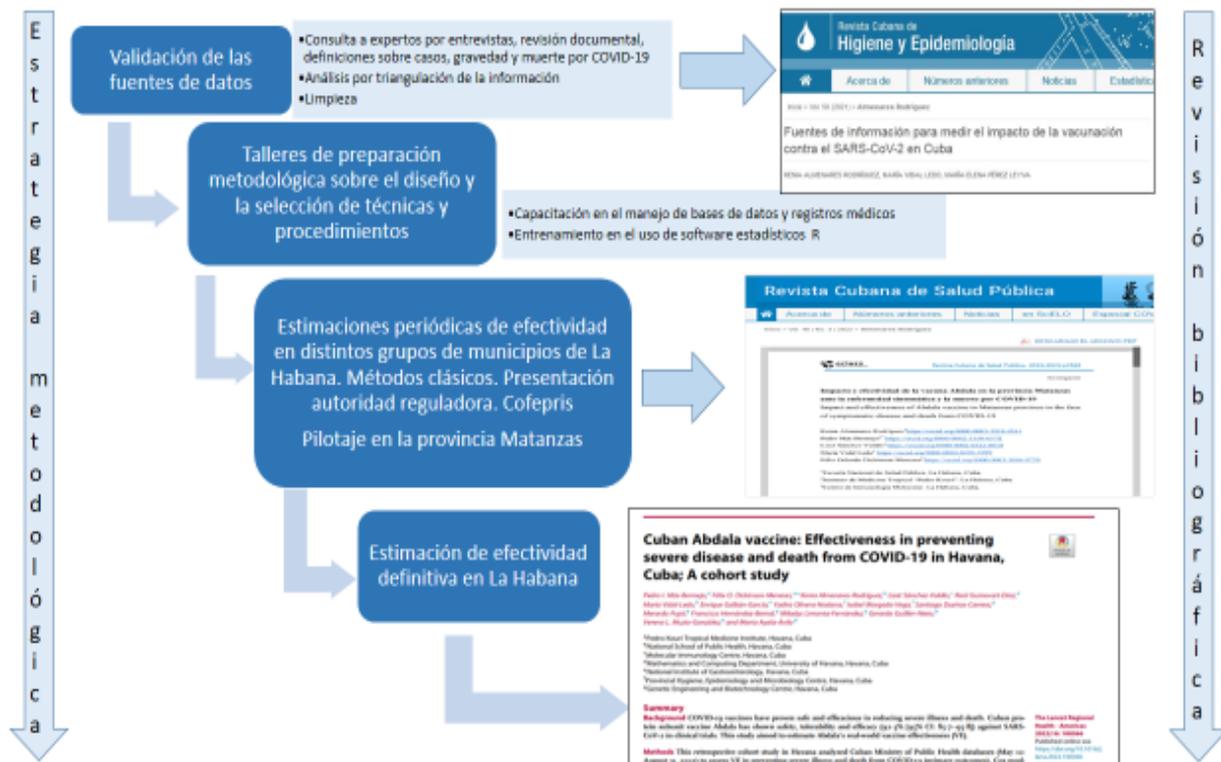


Figura 6 Esquema de estrategia metodológica y publicaciones

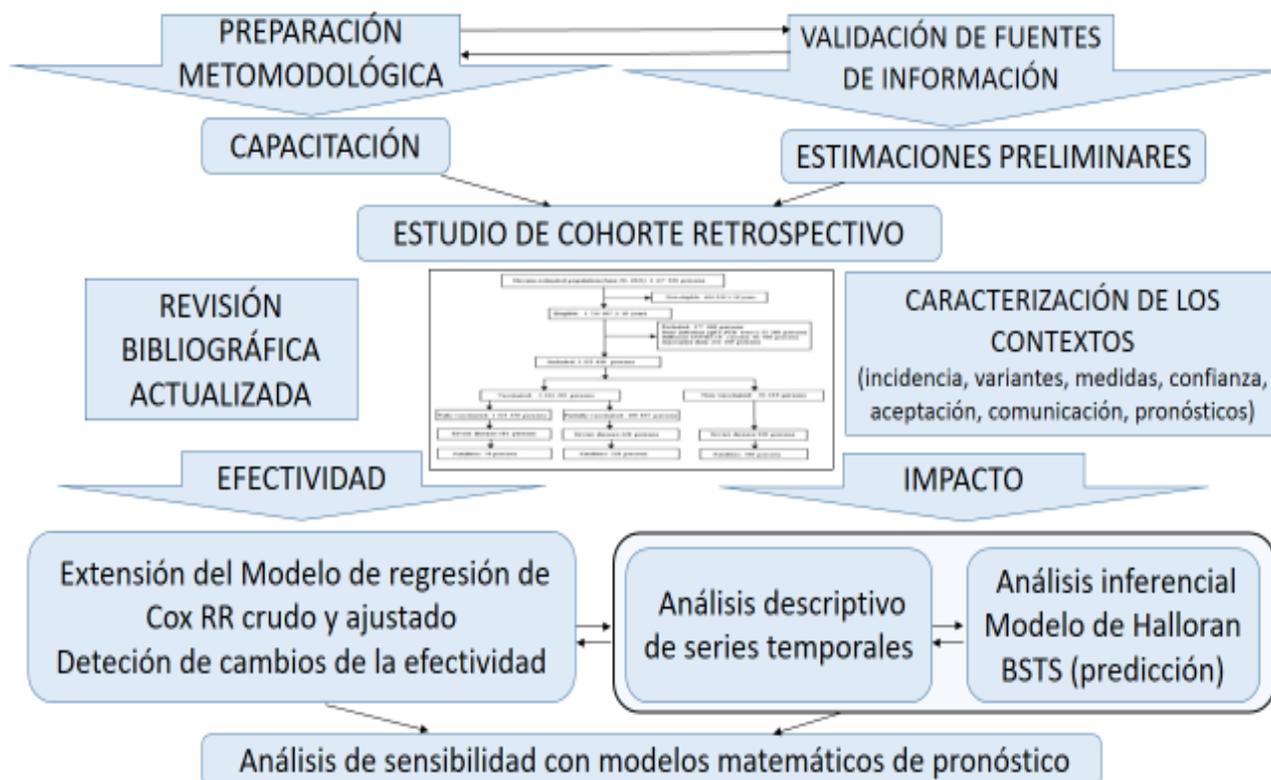


Figura 7 Esquema general de la metodología para estimar la efectividad y evaluar el impacto

Anexo 2. Figuras y apéndices del capítulo II

Apéndice, Tabla S-1. Efectividad de la vacuna Abdala en la prevención de la enfermedad severa y la muerte por COVID-19 en individuos que se les realizó una prueba PCR durante el período de estudio. La Habana, Cuba, 12 de mayo a 31 de Agosto 2021

Evento	Total Personas-tiempo, días	Número de eventos	Densidad de incidencia por 10 000 personas-días	Hazard ratio* no ajustado (95% CI)	Hazard ratio* ajustado (95% CI)	Efectividad vacunal (95% CI)
Enfermedad grave						
No vacunado	2135220	938	4,39	-	-	-
Parcialmente vacunado	3239848	228	0,70	0,06 (0,05-0,07)	0,06 (0,05-0,07)	94,3 (93,3-95,1)
Completamente vacunado	2379420	181	0,76	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,01-0,02)	98,4 (98,1-98,7)
Muerte						
No vacunado	2136281	366	1,71	-	-	-
Parcialmente vacunado	3240258	128	0,39	0,08 (0,06-0,10)	0,08 (0,07-0,10)	91,7 (89,6-93,3)
Completamente vacunado	2379510	76	0,32	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,03)	97,4 (96,6-98,0)

Apéndice, Tabla S-2. Efectividad de la vacuna Abdala en la prevención de la enfermedad severa y la muerte por COVID-19 en individuos que se les realizó una prueba PCR por grupos de edades. La Habana, Cuba, 12 de mayo a 31 de Agosto 2021

Estatus de vacunación	Edad, años	Enfermedad severa		Muerte	
		Efectividad (%)	95% CI	Efectividad (%)	95% CI
Parcialmente vacunado	19-40	96,2	(92,3-98,2)	96,2	(92,3-98,2)
	41-60	95,1	(93,1-96,6)	96,4	(93,3-98,0)
	61-80	93,7	(92,0-94,9)	90,3	(86,8-92,9)
	>80	94,7	(92,8-96,1)	90,4	(85,8-93,5)
Completamente vacunado	19-40	99,3	(98,1-99,7)	99,3	(98,1-99,8)
	41-60	97,9	(96,9-98,6)	97,2	(95,1-98,4)
	61-80	98,4	(97,9-98,8)	97,9	(96,8-98,5)
	>80	98,7	(98,1-99,2)	96,4	(94,1-97,9)

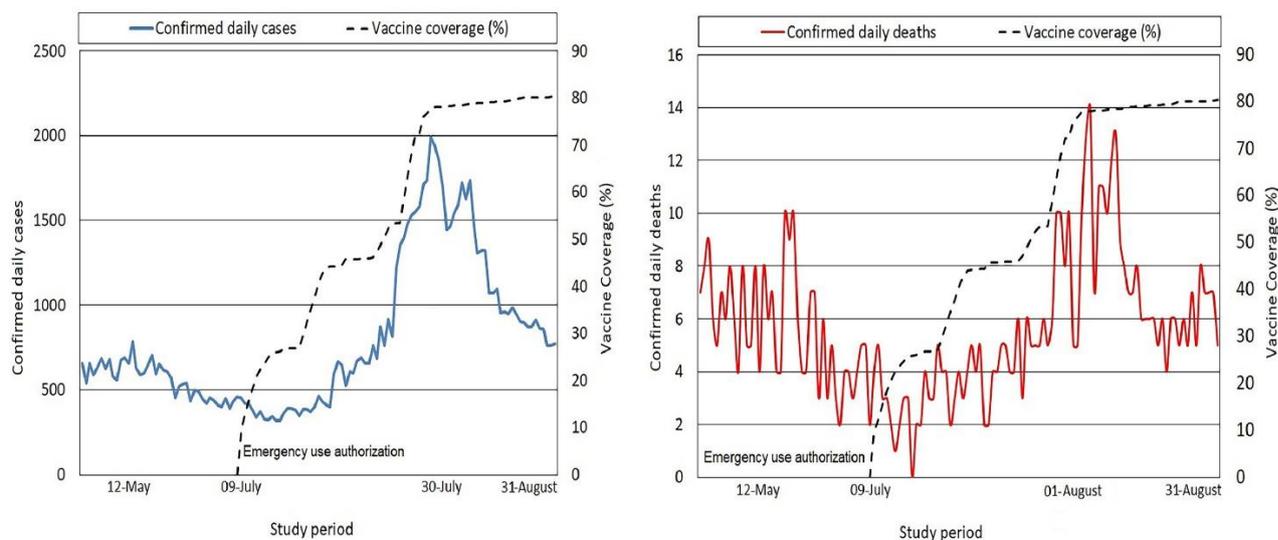


Figura 9. Casos notificados diarios y muerte debido al SARS-CoV y cobertura de vacunación (personas que recibieron el esquema completo de vacunación) en La Habana, Cuba, 12 de mayo-31 de agosto de 2021. En abril de 2021, la variante Delta fue detectada y debido a su característica altamente transmisible, condujo a un incremento de casos y muertes sin precedentes. La cobertura de vacunación alcanzó 77,8 % en la población vacunable, el día 30 de julio, y desde ese momento, el número de casos y muertes comenzó a declinar sostenidamente.

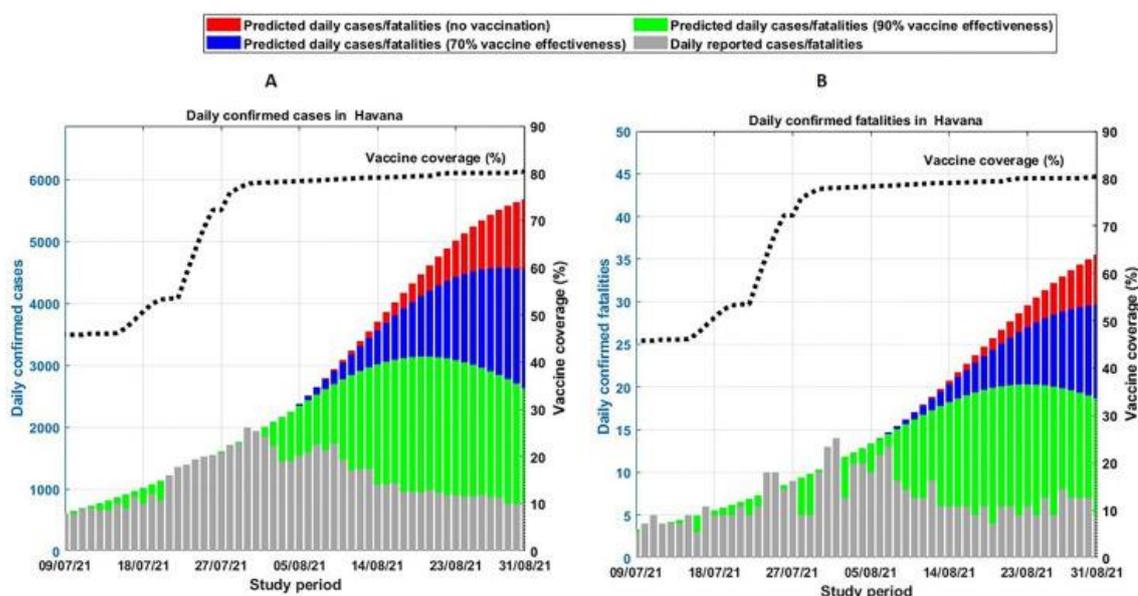


Figura 10. Casos confirmados diariamente, reales y previstos confirmados (A) y muertes (B), con y sin la vacuna Abdala. La Habana, Cuba, 9 de julio-31 de agosto de 2021.

Anexo 3 Figuras del capítulo III

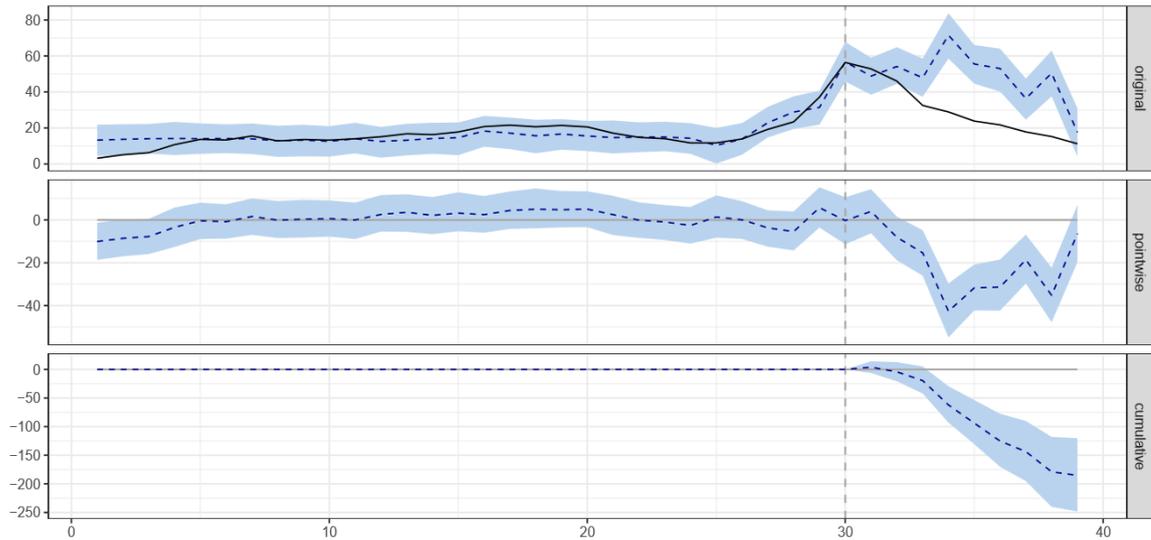


Figura 11 Impacto Causal de la campaña de vacunación en la incidencia de la COVID-19. El gráfico superior (Original) representa la serie estimada y observada. El gráfico del medio (Pointwise) presenta la diferencia observada entre la serie estimada y la real. El gráfico inferior (Acumulativo) es al valor acumulado de la diferencia entre las dos series. La serie estimada se obtiene a partir del modelo teniendo en cuenta las observaciones previas de la provincia y la serie completa (valores previos y actuales) de las provincias utilizadas como control (Camaguey y Holguín), se corresponde con lo que hubiera ocurrido de no haberse realizado la estrategia de vacunación. El eje X representa las semanas estadísticas; en el eje Y, se muestran las tasas por 100 000 habitantes.

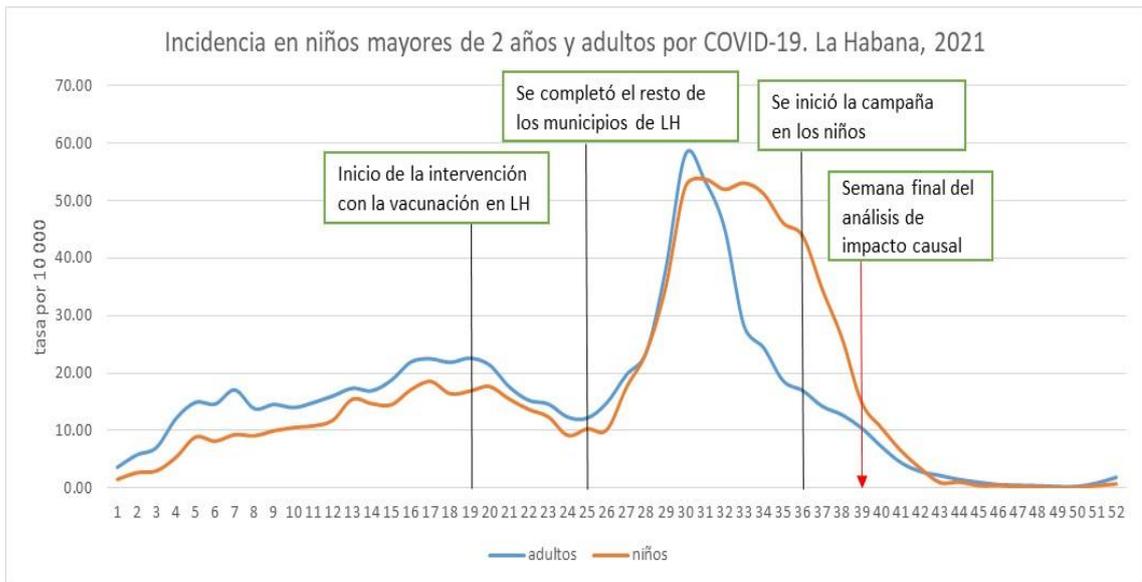


Figura 12. Incidencia en niños mayores de 2 años y adultos por COVID-19. La Habana, 2021. En la figura se muestran las intervenciones en adultos y niños, según semanas estadísticas, se señala la semana final del análisis de impacto causal.

Fuente: Registros de casos confirmados de COVID-19 y Reportes de vacunación, Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos, Minsap.

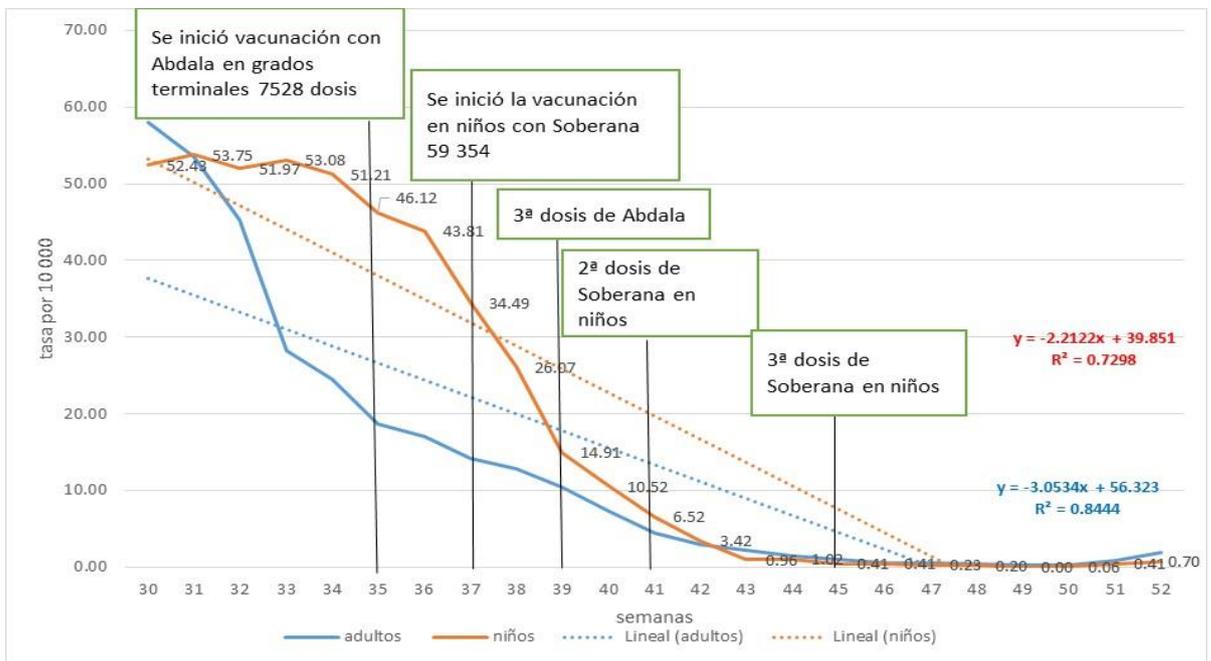


Figura 13. Incidencia en niños mayores de 2 años y adultos por COVID-19 según intervenciones. La Habana, 2021. Se presenta la reducción de la incidencia en los adultos y niños a partir de la semana 30, en la medida que ocurrieron las intervenciones con la vacunación en niños.

Fuente: registros de casos confirmados de COVID-19 y Reportes de vacunación, Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos, Minsap.

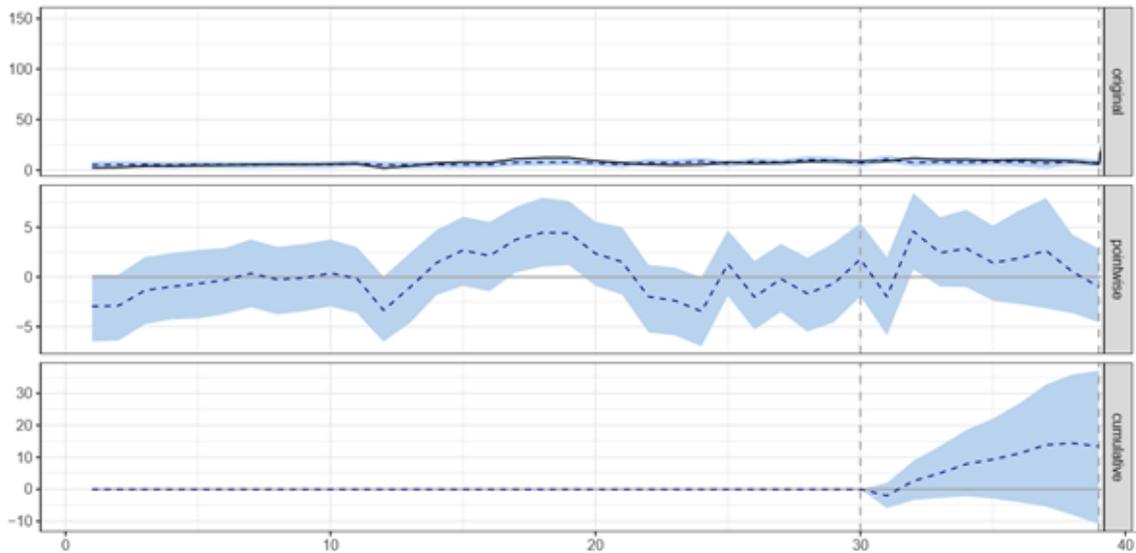


Figura 14. Impacto Causal de la campaña de vacunación en la gravedad de la COVID-19. La Habana, 2021. El gráfico representa el impacto causal de la vacunación en la gravedad en los adultos. No se observa diferencias antes de la intervención con la vacunación con respecto al tiempo posterior en el período observado.

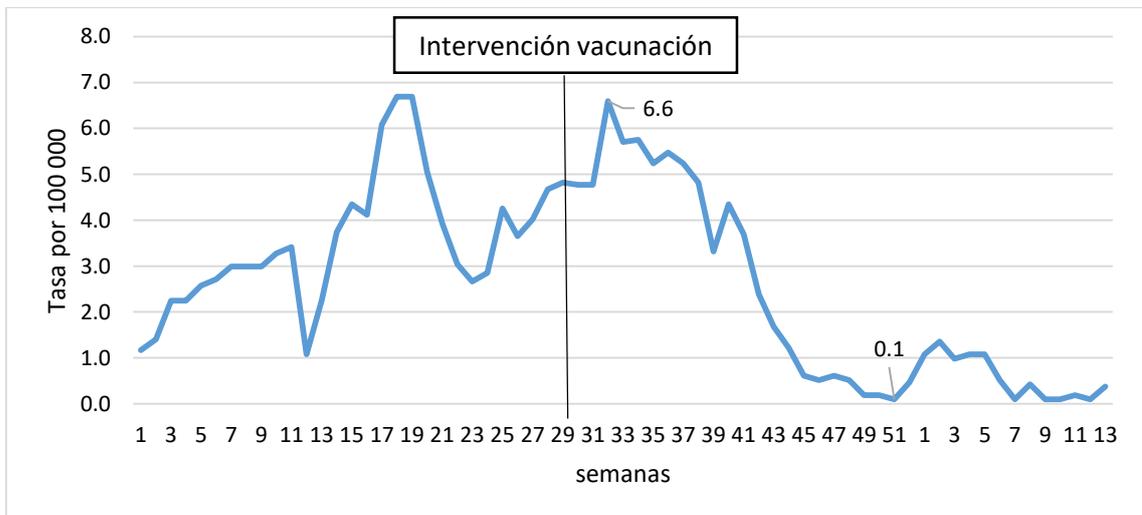


Figura 15. Ingresos en unidades de atención al grave. La Habana, enero 2021 - marzo 2022. El gráfico denota la disminución en el tiempo de la gravedad después de la intervención con la vacunación, se observa una diferencia de 6,5 casos graves semanales por 100 000 habitantes desde la semana 33 a la 51.

Fuente: Base de datos de pacientes graves por COVID-19, Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos, Minsap.

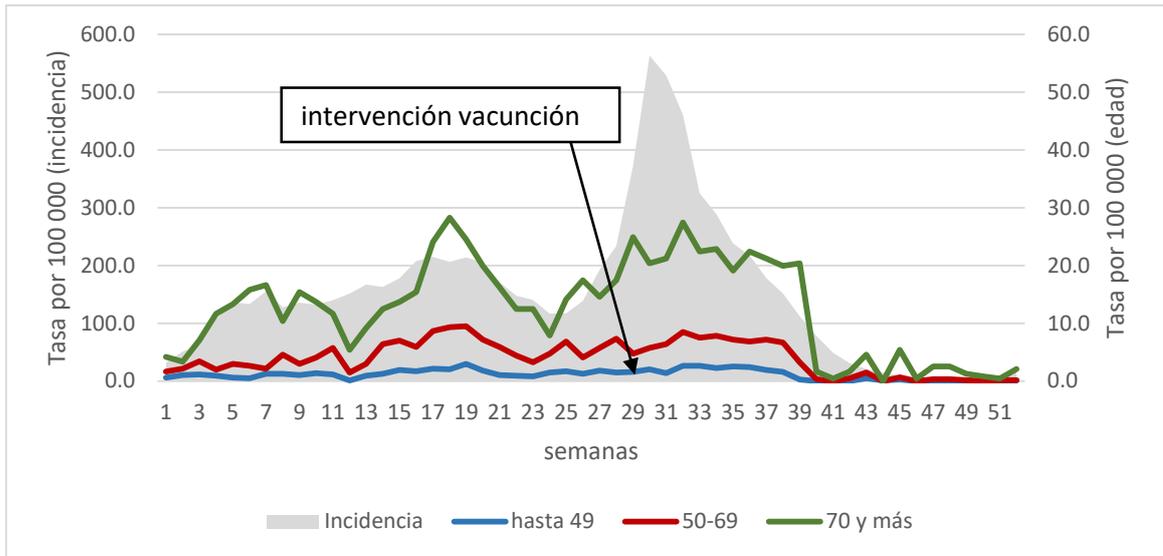


Figura 16. Casos ingresados en UCI según grupos de edades e incidencia por COVID-19. En relación con la incidencia, la gravedad se desplaza en el tiempo, importante en el grupo de 70 y más años de edad.

Fuente: Base de datos de pacientes graves por COVID-19, Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos, Minsap.

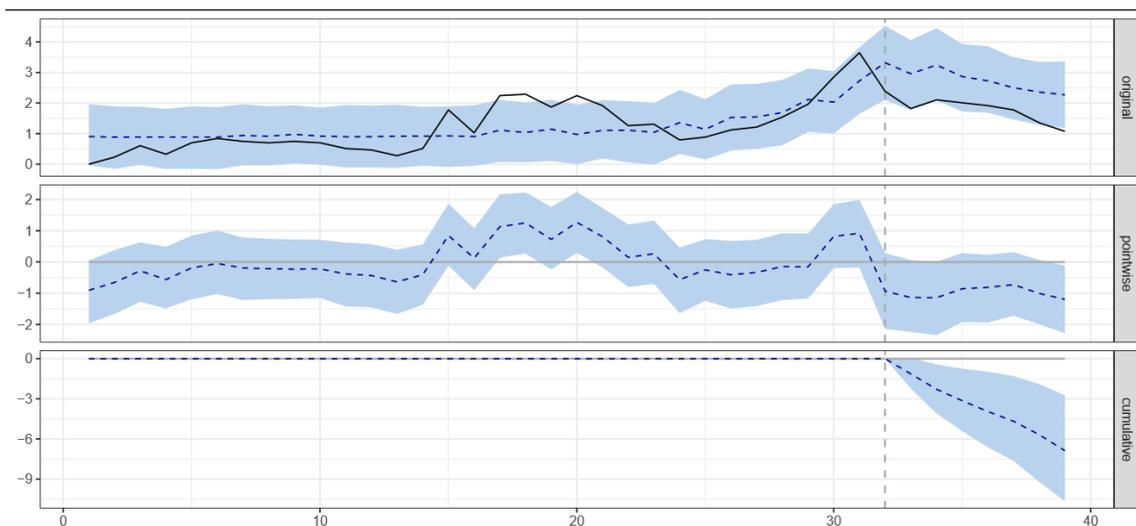


Figura 17. Impacto causal de la campaña de vacunación en la mortalidad por COVID-19. Se denota una disminución de la mortalidad posterior a la intervención con la vacunación, el gráfico inferior (acumulado), expresa el valor relativo de la diferencia entre lo que se observó y lo que se hubiera observado con la variable muerte.

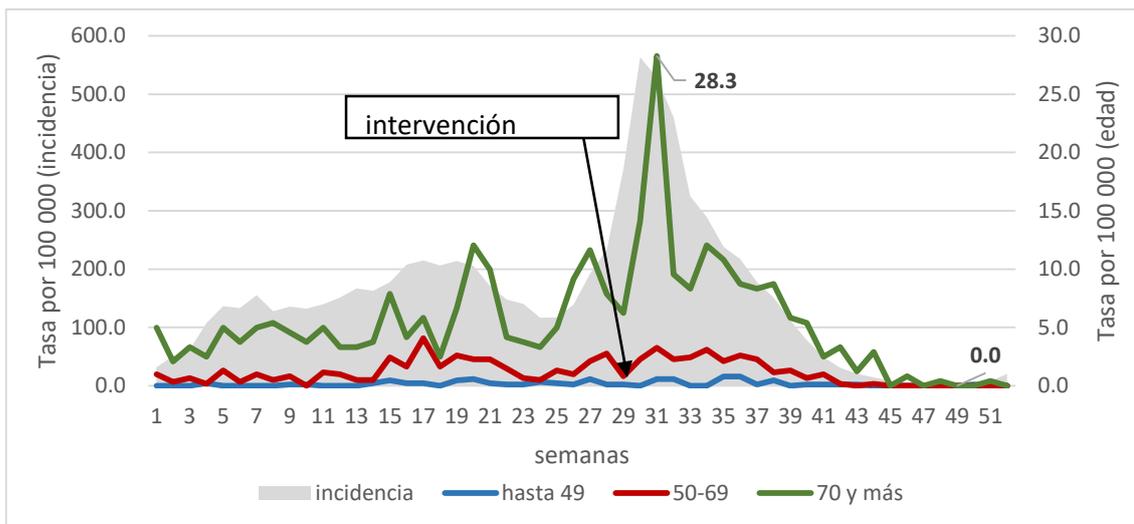


Figura 18. Fallecidos según grupos de edades e incidencia por COVID-19. Al relacionar la incidencia con los fallecimientos según grupos de edades se observa que el grupo más afectado fue de 70 años y más. La caída brusca de la incidencia está acompañada por un decrecimiento drástico de la mortalidad en estas personas.

Fuente: Casos fallecidos por COVID-19 notificados, Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos, Minsap.

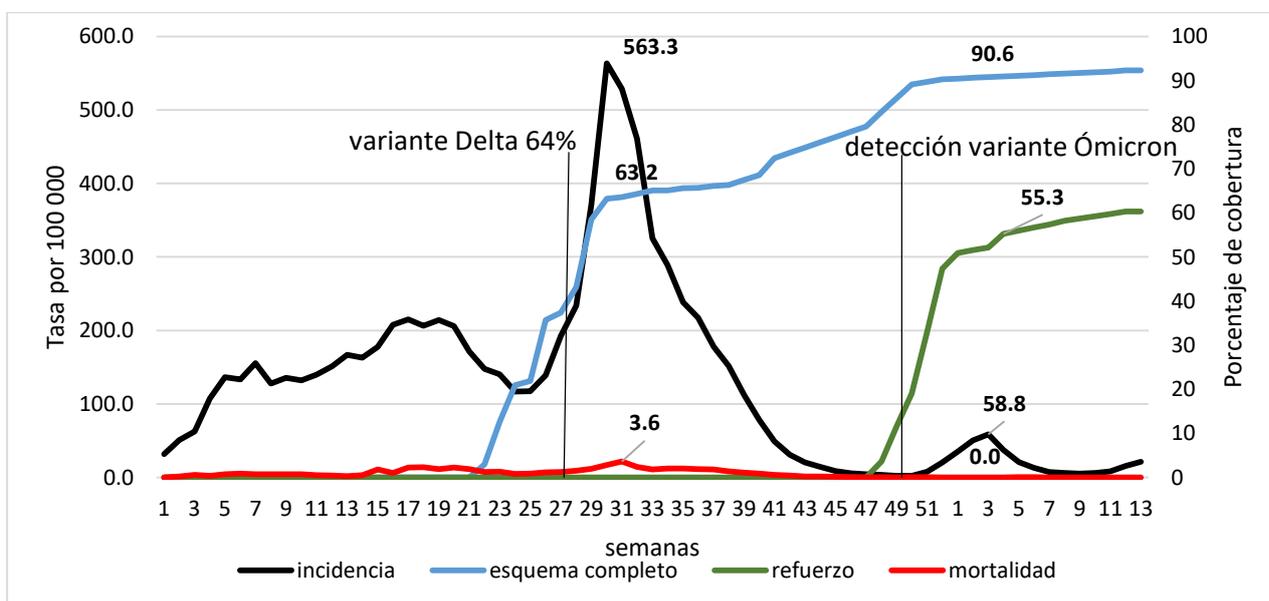


Figura 19. Incidencia, mortalidad, cobertura de vacunación y variantes de circulación. La Habana, 2021- 2022. Durante la ola de la variante Delta, con una extensión de 64,0 % en las muestras estudiadas, al alcanzar la cobertura de vacunación el 63,2 % en el total de la población, se denota un punto de inflexión en la incidencia, la cual disminuye sistemáticamente. En ese período la mortalidad se expresó en 3,6 por 100 000 habitantes. En el escenario de la ola de la variante Ómicron, con una cobertura de 90,6 % con la primovacuna y 55,3 % con la dosis de refuerzo, el pico máximo fue de 58,8 casos por 100 000 habitantes, la mortalidad fue muy próxima a 0,0 por 100 000 habitantes.

Fuente: Registros de casos confirmados y Reportes de vacunación, Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos, Minsap.