

Vacuna BNT162b2 ARNm Covid-19 en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional

Noa Dagan, MD, Noam Barda, MD, Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, MA, Shay Perchik, MA, Mark A. Katz, MD, Miguel A. Hernán, MD, Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D. y Ran D. Balicer, MD

Resumen:

ANTECEDENTES

A medida que comienzan las campañas de vacunación masiva contra la enfermedad del coronavirus 2019 (Covid-19) en todo el mundo, la efectividad de la vacuna debe evaluarse para una variedad de resultados en diversas poblaciones en un entorno no controlado. En este estudio, se utilizaron **datos de la organización de atención médica más grande de Israel** para evaluar la efectividad de la vacuna de ARNm BNT162b2.

MÉTODOS

Todas las personas que fueron vacunadas durante el período comprendido entre el 20 de diciembre de 2020 y el 1 de febrero de 2021 se emparejaron con controles no vacunados en una proporción de 1: 1 según las características demográficas y clínicas. Los resultados del estudio incluyeron infección documentada con el SARS-CoV-2, Covid-19 sintomático, hospitalización relacionada con Covid-19, enfermedad grave y muerte. Estimamos la efectividad de la vacuna para cada resultado como uno menos la razón de riesgo, utilizando el estimador de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Cada grupo de estudio incluyó a 596,618 personas. La efectividad estimada de la vacuna para los resultados del estudio en los días 14 a 20 después de la primera dosis y 7 o más días después de la segunda dosis fue la siguiente:

para infección documentada, 46% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 40 a 51) y 92% (IC del 95%, 88 a 95);

para Covid-19 sintomático, 57% (IC del 95%, 50 a 63) y 94% (IC del 95%, 87 a 98);

para hospitalización, 74% (IC del 95%, 56 a 86) y 87% (IC del 95%, 55 a 100);

para la enfermedad grave, 62% (IC del 95%, 39 a 80) y 92% (IC del 95%, 75 a 100), respectivamente.

La efectividad estimada para prevenir la muerte por Covid-19 fue del 72% (IC del 95%, 19 a 100) durante los días 14 a 20 después de la primera dosis. La efectividad estimada en subpoblaciones específicas evaluadas para infección documentada y Covid-19 sintomático fue consistente en todos los grupos de edad, con una efectividad ligeramente menor en personas con múltiples afecciones coexistentes.

CONCLUSIONES

Este estudio en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional sugiere que la vacuna de ARNm BNT162b2 es eficaz para una amplia gama de resultados relacionados con Covid-19, un hallazgo

consistente con el del ensayo aleatorizado.

Introducción:

En muchas partes del mundo se están iniciando campañas de vacunación con vacunas recientemente aprobadas contra SARS-CoV-2. Los ensayos clínicos aleatorios de vacunas basadas en ARNm informaron eficacia para prevenir el coronavirus 2019 (Covid-19) en el rango de 94% a 95% .

Aunque los ensayos clínicos aleatorios se consideran el "estándar de oro" para evaluar los efectos de la intervención, tienen limitaciones notables de tamaño de muestra y análisis de subgrupos, criterios de inclusión restrictivos y un entorno altamente controlado que puede no replicarse en un lanzamiento masivo de vacunas. Por ejemplo, el ensayo de fase 3 de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra Covid-19 incluyó a 21.720 personas que fueron asignadas al azar al grupo vacunado, lo que permitió estimaciones de la eficacia de la vacuna en solo un pequeño número de subpoblaciones. Además, los pacientes con enfermedades crónicas fueron incluidos sólo si los investigadores consideraron estables las condiciones médicas.

También es importante ver si en un programa de vacunación ampliado factores como el cumplimiento subóptimo de los programas de vacunación y la logística de manipulación de la vacuna influyen en la eficacia de la misma. Por lo tanto, los análisis posteriores a la autorización pueden satisfacer la necesidad urgente de evaluar la efectividad de las vacunas Covid-19 en diversas poblaciones con una amplia gama de condiciones coexistentes, en medio de una adherencia imperfecta a los protocolos de vacunación y los desafíos del mantenimiento de la cadena de frío y la logística de implementación de vacunas.

Aprovechamos los repositorios de datos integrados de la organización de atención médica más grande de Israel para evaluar la efectividad de la vacuna Covid-19 para cinco resultados:

1. infección documentada por SARS-CoV-2,
2. Covid-19 sintomático,
3. hospitalización,
4. enfermedad grave y
5. muerte.

Utilizando este conjunto de datos de observación, evaluamos la efectividad a lo largo del tiempo y en subpoblaciones definidas por edad, sexo y condiciones coexistentes.

Métodos

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Analizamos datos de **Clalit Health Services (CHS)**, la más grande de las cuatro organizaciones integradas de atención médica en Israel, que asegura a 4,7 millones de pacientes (53% de la población). En el Apéndice complementario (Métodos complementarios 1) se proporciona una descripción de los repositorios de datos de CHS utilizados para este estudio, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org. La información sobre el acceso de los autores a estos repositorios, así como las contribuciones de los autores al estudio, se proporciona en Métodos complementarios 2. Este estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de CHS. El estudio estuvo exento del requisito de consentimiento informado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseñamos este estudio observacional para emular un ensayo objetivo del efecto causal de la vacuna BNT162b2 en los resultados de Covid-19. Los criterios de elegibilidad incluyeron una edad de 16 años o más, sin tener un RT-PCR SARS-CoV-2 positivo documentado previamente, y ser miembro de la organización sanitaria durante los 12 meses anteriores.

Fueron excluidos los grupos de población en los que la variabilidad interna en la probabilidad de exposición o en los resultados es alta y no es factible controlar la alta variabilidad (p. ej., alta variabilidad en el riesgo de infección entre los trabajadores de la salud que atienden a los pacientes en salas dedicadas al Covid-19 en comparación con el personal administrativo). Dichos grupos de población son personas que no tienen un área de residencia geoestadística documentada, aquellas personas que han tenido interacciones con el sistema de atención médica durante los 3 días anteriores que pueden indicar el inicio de una enfermedad sintomática y pueden impedir la vacunación, residentes de hogares de ancianos, personas médicamente confinadas al hogar y trabajadores de la salud.

Cada día durante el período comprendido entre el 20 de diciembre de 2020 y el 1 de febrero de 2021, todas las personas recién vacunadas se emparejaron en una proporción de 1: 1 con los controles no vacunados. Para cada persona, el seguimiento finalizó al ocurrir alguno de los siguientes eventos: ocurrencia de un evento previsto como resultado, muerte no relacionada con Covid-19, vacunación (para controles no vacunados), vacunación del control emparejado (para personas vacunadas) o al final del período de estudio. Las personas recién vacunadas eran elegibles para su inclusión en el estudio, incluso si habían sido seleccionadas previamente como control.

Emparejamos a los receptores de la vacuna y a los controles en las variables asociadas con la probabilidad de vacunación y de infección o gravedad de Covid-19: edad, sexo, sector (judío general, árabe o judío ultraortodoxo), barrio de residencia (debido a que la actividad de la enfermedad y la captación de vacunación varía mucho entre áreas geoestadísticas definidas), antecedentes de vacunación contra la influenza durante los 5 años anteriores (0, 1 ó 2, 3 ó 4, ó ≥ 5 vacunas), embarazo (un factor de riesgo potencial para Covid-19 grave y asociado con la tasa de

vacunación debido a los cambios en las pautas de vacunación para mujeres embarazadas) y el número total de afecciones coexistentes que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) habían identificado como factores de riesgo de Covid-19 grave al 20 de diciembre de 2020. (Consulte los métodos complementarios 3 para obtener información adicional) El protocolo y el plan de análisis estadístico están disponibles en NEJM.org.

Los cinco resultados de interés fueron: infección documentada por SARS-CoV-2 confirmada por prueba de PCR positiva, Covid-19 sintomático documentado, ingreso hospitalario por Covid-19, Covid-19 grave (según los criterios de los Institutos Nacionales de Salud) 8 y muerte por Covid -19. Cada uno de estos resultados incluye los resultados que le siguen. En un análisis complementario, también evaluamos un resultado adicional, la infección por SARS-CoV-2 sin síntomas documentados, como una representación imperfecta de la infección asintomática (ya que los síntomas leves pueden no estar documentados).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El balance de covariables después del emparejamiento se evaluó mediante el uso de una gráfica de las diferencias medias entre los valores de las variables (estandarizadas para las variables continuas) para los grupos vacunados y no vacunados, considerando aceptable una diferencia de 0,1 o menos. Curvas de supervivencia para los vacunados y los grupos no vacunados se estimaron con el estimador de Kaplan-Meier.

Consideramos tres períodos: días 14 a 20 después de la primera dosis de vacuna, días 21 a 27 después de la primera dosis (la administración de la segunda dosis estaba programada para el día 21 después de la primera dosis), y el día 7 después de la segunda dosis hasta el final del seguimiento. Para cada período, utilizamos el estimador de Kaplan-Meier con resultado diario y eventos de censura para calcular la probabilidad ("riesgo") del resultado durante el período, utilizando pares emparejados en los que ambas personas todavía estaban en riesgo al comienzo del período. . Luego calculamos los cocientes de riesgo para la vacunación en comparación con ninguna vacuna y estimamos la efectividad de la vacuna como uno menos el cociente de riesgo. Estimamos la efectividad de la vacuna solo en análisis en los que hubo más de 10 casos de un resultado en los dos grupos.

El período inmediatamente posterior a la primera dosis, cuando la inmunidad se está construyendo gradualmente, se excluyó de los análisis principales porque se espera que la razón de riesgo sea cercana a 1 durante este período. En los análisis secundarios, consideramos los períodos desde el día 0 hasta el día 20 y desde el día 0 hasta el día 27, para evitar un posible sesgo de selección en los análisis principales que estaban restringidos a personas cuyos datos permanecieron sin censura al comienzo de cada período (ver Métodos complementarios 4) .11-13 También realizamos un análisis de sensibilidad en los 6 días posteriores a la segunda dosis de vacuna entre los que recibieron una segunda dosis. Un análisis de sensibilidad adicional estimó la razón de riesgo cada día para el resultado documentado de la infección por SARS-CoV-2.

Realizamos un análisis de sensibilidad adicional para evaluar el potencial de sesgo de selección debido a la censura informativa. En este análisis, los datos sobre los controles que se vacunaron posteriormente se censuraron solo después de 7 días (es decir, después del período con poco o ningún efecto de la vacuna) más el tiempo medio desde el diagnóstico documentado de Covid-19 hasta el resultado que se está estudiando (en estadística aplicada en investigaciones médicas la censura es el fenómeno que ocurre cuando el valor de una observación sólo se conoce parcialmente).

Calculamos los intervalos de confianza del 95% utilizando el método de arranque porcentual con 500 repeticiones. Los análisis se realizaron con el uso del software R, versión 4.0.2.

Resultados

POBLACIÓN DE ESTUDIO

De 1,503,216 miembros de CHS que fueron vacunados, 1,163,534 fueron elegibles para el estudio y 596,618 fueron emparejados con controles no vacunados (ver Figura 1 en el texto original). Las personas emparejadas eran más jóvenes que la población elegible en general y tenían una menor prevalencia de enfermedades crónicas porque había un grupo más pequeño de posibles coincidencias no vacunados para los receptores de vacunas de mayor edad, debido a las altas tasas de vacunación en la población de mayor edad. Las características basales de las personas emparejadas se muestran en la [Tabla 1](#). Todas las variables estaban bien equilibradas entre los grupos de estudio. Aproximadamente el 0,6% de las personas a las que les faltaban datos sobre el tabaquismo o el índice de masa corporal se excluyeron del análisis ([Figura 1](#)). Los datos para el 44% de los controles no vacunados y sus pares emparejados fueron censurados cuando los controles recibieron la vacuna.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA

Durante un seguimiento medio de 15 días (rango intercuartílico, 5 a 25), se documentaron 10.561 infecciones (0,6 infecciones por 1.000 personas-día), de las cuales 5.996 (57%) fueron enfermedad sintomática de Covid-19, 369 requirieron hospitalización, 229 fueron casos graves de Covid-19 y 41 resultaron en la muerte. Las hospitalizaciones, la enfermedad grave y la muerte ocurrieron en períodos de tiempo cada vez mayores desde el diagnóstico (tiempos medios, 1, 5 y 11 días, respectivamente; ver Fig. S3). De las personas que tuvieron 21 o más días de seguimiento, el 96% recibió una segunda dosis de vacuna (el 95% de las cuales la recibió antes del día 24). La [Figura 2](#) muestra las curvas de incidencia acumulada para los resultados incluidos, y la [Tabla 2](#) muestra la efectividad estimada de la vacuna para los principales resultados y períodos de tiempo. Durante el período de 14 a 20 días después de la primera dosis, la efectividad estimada de la vacuna para la infección documentada fue del 46% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 40 a 51); enfermedad sintomática por Covid-19, 57% (IC del 95%, 50 a 63); hospitalización, 74% (IC del 95%,

56 a 86); enfermedad grave, 62% (IC del 95%, 39 a 80); y muerte, 72% (IC 95%, 19 a 100).

Durante el período de 21 a 27 días después de la primera dosis, la efectividad estimada para estos resultados fue del 60% (IC del 95%, 53 a 66), 66% (IC del 95%, 57 a 73), 78% (IC del 95% , 61 a 91), 80% (IC del 95%, 59 a 94) y 84% (IC del 95%, 44 a 100), respectivamente. En el período de seguimiento que comenzó 7 días después de la segunda dosis, la efectividad de la vacuna para infecciones documentadas, enfermedad sintomática, hospitalización y enfermedad grave fue del 92% (IC del 95%, 88 a 95), 94% (IC del 95%, 87 a 98), 87% (IC del 95%, 55 a 100) y 92% (IC del 95%, 75 a 100), respectivamente. El valor diario de uno menos la razón de riesgo para el resultado de la infección documentada se incluye en la [Figura S4](#); es consistente con un aumento diario gradual de la eficacia de la vacuna.

La Tabla 3 muestra la efectividad estimada de la vacuna para la infección documentada por SARS-CoV-2 y los resultados de Covid-19 en subpoblaciones definidas por edad, sexo y condiciones coexistentes. Las estimaciones son consistentes con una efectividad similar en todos los grupos de edad y una efectividad ligeramente menor entre los pacientes con múltiples afecciones coexistentes.

La efectividad estimada de la vacuna para el proxy de infección asintomática fue del 29% (IC del 95%, 17 a 39) durante el período de 14 a 20 días después de la primera dosis, 52% (IC del 95%, 41 a 60) 21 a 27 días después la primera dosis y el 90% (IC del 95%, 83 a 94) 7 o más días después de la segunda dosis.

La [Figura S6](#) muestra una ampliación de la curva de incidencia acumulada para el resultado de la enfermedad sintomática, mostrando la divergencia de las curvas que comienzan alrededor del día 12. Esto se muestra en comparación con la misma curva de un análisis mínimamente emparejado (solo por edad y sexo) que muestra una separación más temprana y más amplia de las curvas.

La [Tabla S4](#) muestra los análisis de sensibilidad de la efectividad de la vacuna durante períodos de seguimiento adicionales. Las estimaciones de efectividad acumulada a partir del día 0 fueron menores en todos los resultados. Las estimaciones de eficacia condicionadas a la recepción de la segunda dosis de vacuna fueron más altas que las estimaciones incondicionales para los días 21 a 27 después de la primera dosis.

La Tabla S5 y la Figura S7 muestran los resultados del análisis de sensibilidad en el que los datos de las personas que se inscribieron como controles y luego se vacunaron se censuraron con retraso (varios días después de la fecha de vacunación, según el resultado). Las estimaciones son similares a las del análisis principal. La Tabla S6 detalla todos los análisis realizados durante el estudio, y la Tabla S7 incluye las tablas de vida para los diversos resultados.

Discusión

Este estudio evalúa la efectividad de la nueva vacuna de ARNm BNT162b2 contra Covid-19 en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional. La efectividad estimada de la vacuna durante el período de seguimiento que comenzó 7 días después de la segunda dosis fue del **92% para la infección documentada, el 94% para el Covid-19 sintomático, el 87% para la hospitalización y el 92% para el Covid-19 grave**. La efectividad estimada durante los días 14 a 20 (después de una dosis) y los días 21 a 27 (cambio gradual entre la primera y la segunda dosis de la vacuna) fue del 46% y 60% para la infección documentada, 57% y 66% para Covid-19 sintomático, 74 % y 78% por hospitalización, 62% y 80% por Covid-19 grave y 72% y 84% por muerte relacionada con Covid-19, respectivamente.

El primer criterio de valoración principal evaluado en el ensayo aleatorizado de la vacuna BNT162b2 fue Covid-19 sintomático. Tanto en el ensayo aleatorizado como en nuestro estudio, la incidencia acumulada de Covid-19 sintomático en los grupos vacunados y no vacunados comenzó a divergir alrededor del día 12 después de la primera dosis. La eficacia estimada de la vacuna para Covid-19 sintomático a partir del día 7 después de la segunda dosis fue del 95% en el ensayo aleatorizado, en comparación con el 94% en nuestro estudio. La eficacia estimada entre la primera dosis y la segunda dosis fue del 52% en el ensayo, en comparación con el 29% en nuestro estudio. Esta diferencia puede reflejar el alto nivel de transmisión en Israel durante el período de estudio, que afectó tanto a las personas vacunadas como a los controles por igual durante los primeros 12 días después de la administración de la primera dosis. Para eliminar esta distorsión, estimamos la efectividad de la primera dosis de la vacuna contra Covid-19 para el período comprendido entre los días 14 y 20; la efectividad estimada fue del 57%.

La efectividad estimada para la infección documentada durante los días 14 a 20 fue del 46% en nuestro estudio. Chodick et al. informaron una efectividad relativamente similar del 51%, quienes evaluaron una cohorte de otra organización de atención médica en Israel y utilizaron un diseño de estudio diferente que comparó la infección entre personas vacunadas en los días 13 a 24 después de la primera dosis contra la infección.

En el ensayo aleatorizado, la eficacia estimada de la vacuna para Covid-19 grave (89% durante todo el período de estudio) se basó en sólo 10 casos. Nuestro estudio registró 229 casos de Covid-19 severo: 55 en el grupo vacunado y 174 en el grupo no vacunado, lo que resultó en una efectividad estimada del 62% para los días 14 a 20 después de la primera dosis, 80% para los días 21 a 27, y 92% durante 7 ó más días después de la segunda dosis.

El gran tamaño de la muestra en nuestro estudio también nos permitió estimar la efectividad de la vacuna para subpoblaciones específicas para las que el ensayo aleatorio no tenía el poder suficiente para evaluar. En el ensayo, la eficacia estimada de Covid-19 entre personas de hasta 55 años, mayores de 55 años y 65 años o más 7 días después de la segunda dosis fue de 94 a 96%. Pudimos estudiar grupos de edad más granulares y estimamos que la efectividad de la vacuna fue similar para los adultos de 70 años o más y para los grupos de edad más jóvenes durante el mismo

período de tiempo.

El ensayo aleatorizado estimó la eficacia de la vacuna para pacientes con una o más condiciones coexistentes según el índice de comorbilidad de Charlson y específicamente para pacientes con obesidad o hipertensión. Estas medidas no brindan claridad con respecto a la efectividad en pacientes con múltiples afecciones coexistentes. Estimamos la efectividad de la vacuna en relación con varios números de condiciones coexistentes y encontramos indicios de que la efectividad puede ser ligeramente menor entre personas con un mayor número de condiciones coexistentes.

Dos factores hacen que el presente estudio sea especialmente adecuado para evaluar la efectividad de la vacuna BNT162b2 en una aplicación práctica: primero, una combinación poco común de ricos datos de antecedentes médicos, resultados de la prueba de PCR Covid-19 (para el resultado de infección documentado) y seguimiento del paciente tanto en la comunidad (para el resultado sintomático Covid-19) como en entornos de pacientes hospitalizados (para todos los demás resultados).

CHS ha mantenido un depósito de datos integrado para más de la mitad de la población israelí y lo ha actualizado diariamente durante más de dos décadas ; y segundo, el ritmo rápido y la alta aceptación de la vacuna Covid-19 en Israel y las altas tasas de enfermedad durante la campaña de vacunación. Por otro lado, el rápido ritmo de la campaña de vacunación contribuyó a la frecuente censura de los datos de los controles no vacunados emparejados, especialmente entre los mayores de 60 años (a menudo solo unos días después del emparejamiento) y la correspondiente reducción en el seguimiento promedio. -período inicial del estudio.

Han surgido preocupaciones con respecto a la posible resistencia de las variantes del SARS-CoV-2 a las vacunas Covid-19 y a los anticuerpos neutralizantes. Durante el período de estudio, una proporción cada vez mayor de aislamientos de SARS-CoV-2 en Israel, hasta un 80% en los días previos a la extracción de datos - eran de la variante B.1.1.7.21

Por lo tanto, este estudio estima una efectividad promedio de la vacuna en múltiples cepas. Aunque no podemos proporcionar una estimación de la eficacia específica para la variante B.1.1.7, la meseta observada durante los últimos períodos en la curva de incidencia acumulada para las personas vacunadas sugiere que la vacuna BNT162b2 también es eficaz para esta variante, una observación consistente con informes anteriores. que mostraban títulos de anticuerpos neutralizantes conservados. Se estimó que la variante B.1.351 era rara en Israel en el momento de la extracción de datos.

Al igual que con cualquier estudio observacional, nuestro estudio puede haber sido afectado por confusión residual debido a diferencias entre las personas vacunadas y los controles no vacunados, especialmente en términos de comportamiento de búsqueda de salud. Por lo tanto, realizamos un emparejamiento riguroso en una amplia gama de factores que pueden confundir el efecto causal de la vacuna en los diversos resultados. Después del proceso de emparejamiento, encontramos un

patrón consistente de similitud entre los grupos en los días justo antes del día 12 después de la primera dosis (el inicio anticipado del efecto de la vacuna), que por lo tanto sirve como un período de "control negativo". Esta similitud se produjo a pesar de un aumento temporal de eventos entre los controles no vacunados durante los primeros días después de la primera dosis de vacuna, probablemente debido al hecho de que las personas que optan por vacunarse en un día específico se sienten bien en el momento de la vacunación. La similitud de los grupos de estudio en condiciones coexistentes y factores de riesgo conocidos para Covid-19 grave proporciona más evidencia de intercambiabilidad (es decir, ausencia de confusión). Sin embargo, este riguroso proceso de emparejamiento tuvo el costo de no incluir en la cohorte final aproximadamente el 34% de las personas vacunadas que de otra manera cumplirían con los criterios de elegibilidad del estudio. El emparejamiento limitado solo por edad y sexo hubiera sido insuficiente para eliminar el factor de confusión inicial.

También se excluyeron los grupos de población con alta variabilidad interna en la probabilidad de vacunación o resultado, como los trabajadores de la salud, las personas confinadas en el hogar por razones médicas y los residentes de hogares de ancianos, para evitar confusión residual. Aunque también fue menos probable que el ensayo aleatorizado incluyera a personas que no estaban lo suficientemente saludables para cumplir con las visitas programadas y el plan de vacunación, no excluyó a los trabajadores de la salud.

Para evaluar un posible sesgo de selección que podría derivarse de la censura informativa, por la cual los controles que están vacunados se sienten bien en el momento de la vacunación, realizamos un análisis de sensibilidad en el que se mantuvieron en el grupo no vacunado durante un período de tiempo que se estableció de manera diferente para cada resultado. Este análisis mostró resultados similares a los del análisis principal, lo que sugiere que dicho sesgo fue pequeño en nuestro análisis.

Finalmente, la fecha de inicio de los síntomas no estuvo disponible para el análisis. En cambio, para los resultados de la infección, la fecha se fijó en la fecha de recogida del hisopo para la primera prueba de PCR positiva. Dado que es probable que haya habido un lapso de tiempo entre el inicio de los síntomas y la recolección de los hisopos, la divergencia observada de las gráficas de incidencia acumulada para los resultados de la infección entre las personas vacunadas y los controles no vacunados puede retrasarse levemente. Paralelamente, podría haber una subestimación de la efectividad de la vacuna en cada ventana de tiempo, ya que la estimación en realidad refleja una ventana más estrecha para que la vacuna esté activa. Debido a que la prueba de PCR del SARS-CoV-2 es muy accesible en Israel y se puede realizar en cuestión de horas, estimamos que esta brecha de tiempo potencial y, por lo tanto, la subestimación de la efectividad de la vacuna es pequeña. Al interpretar las estimaciones de efectividad para los resultados más graves, se deben tener en cuenta las brechas medias más largas: 1 día para la hospitalización, 5 días para Covid-19 grave y 11 días para la muerte por Covid-19.

Este estudio estima una alta eficacia de la vacuna BNT162b2 para prevenir el Covid-19 sintomático en un entorno no controlado, similar a la eficacia de la vacuna informada en el ensayo aleatorizado. Nuestro estudio también sugiere que la efectividad es alta para los resultados más graves: hospitalización, enfermedad grave y muerte. Además, el beneficio estimado aumenta en magnitud a medida que pasa el tiempo. Estos resultados refuerzan la expectativa de que las vacunas recientemente aprobadas puedan ayudar a mitigar los profundos efectos globales de la pandemia Covid-19.

El Dr. Lipsitch recibe apoyo del Fondo Morris-Singer.

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Drs. Dagan y Barda contribuyeron igualmente a este artículo.

Este artículo fue publicado el 24 de febrero de 2021 en NEJM.org.

Artículo original:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765>

Protocolo:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2101765/suppl_file/nejmoa2101765_protocol.pdf

Apéndice:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2101765/suppl_file/nejmoa2101765_appendix.pdf

Declaraciones:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2101765/suppl_file/nejmoa2101765_disclosures.pdf