



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

EFECTIVIDAD DE LA VACUNA BBIBP-CorV PARA PREVENIR INFECCIÓN Y MUERTE EN PERSONAL DE SALUD, PERÚ 2021

El presente estudio es fruto de un trabajo colaborativo entre investigadores del Instituto Nacional de Salud - INS, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud - IETSI, EsSalud y la Universidad Científica del Sur - UCSUR. Participaron:

Javier Silva-Valencia (INS), Percy Soto-Becerra* (IETSI), Stefan Escobar-Agreda (INS), Manuel Fernandez-Navarro (INS), Miguel Moscoso-Porras (INS), Lely Solari (INS) y Percy Mayta-Tristán (UCSUR).*

* Ambos autores contribuyeron igual en el estudio.

Correspondencia: Lely Solari, Instituto Nacional de Salud.



Cápac Yupanqui No. 1400, Jesús María, Lima 11

Central: 748-1111, e-mail: postmaster@ins.gob.pe / Página Web: www.ins.gob.pe



RESUMEN

Objetivos: Evaluar la efectividad de la vacuna BBIPB-CorV ("Sinopharm") para prevenir la infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 en trabajadores de salud del Perú, como parte del esquema nacional de inmunizaciones, en base a los registros de los sistemas de información existentes en el país.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el periodo comprendido entre el 09 de febrero y el 30 de junio de 2021. Se incluyeron trabajadores del sector salud del ámbito público y privado que se encontraban registrados en la base de datos del padrón de vacunación de personal de salud del Ministerio de Salud y que tuvieron registros completos. Se evaluaron los desenlaces de infección, muertes por todas las causas y muertes por COVID-19, utilizando un análisis de Regresión de Cox para estimar la razón de Hazards (HR).

Resultados: La efectividad para prevenir infección por SARS-CoV-2 en inmunizados parcialmente fue de 17.2% y en completamente inmunizados de 50.4%, mientras que la efectividad para prevenir muertes por todas las causas en parcialmente inmunizados fue de 51% y de 90.1% en completamente inmunizados. En lo referente a prevención de mortalidad por COVID-19, se estimó una efectividad de 46.3% en trabajadores de salud parcialmente inmunizados y una efectividad del 94,0% en aquellos que recibieron inmunización completa.

Conclusiones: La efectividad de la vacuna BBIPB-CorV ("Sinopharm") para prevenir muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 es alta en trabajadores de salud vacunados como parte de la estrategia nacional de inmunizaciones, en el contexto de la "segunda ola" de COVID-19 en el Perú, en la cual predominó la circulación de las variantes lambda y gamma. Sin embargo, la efectividad para prevenir infección por SARS-CoV-2 en este grupo ocupacional es baja, aunque cumple con el estándar requerido por la Organización Mundial de la Salud.





INTRODUCCIÓN

Las vacunas son la herramienta más importante para prevenir infección y enfermedad severa por SARS-CoV-2 y contribuir a controlar este reto a la salud pública internacional. ⁽¹⁾ En la actualidad, hay más de 200 vacunas experimentales en desarrollo, de las cuales 60 están en fase clínica, y al menos 06 vacunas aprobadas para su uso en humanos por la Organización Mundial de la Salud y desde finales del 2020, diversos países ya vienen desplegando sus estrategias de vacunación contra SARS-CoV-2 con la finalidad de lograr cobertura a gran escala ⁽²⁾. La mayoría de países de Latinoamérica vio retrasado el inicio de sus campañas ⁽³⁾, y en particular el Perú se encuentra en la actualidad con alrededor de un 20% de la población adulta vacunada. La estrategia de vacunación que el Perú viene utilizando, incluye como parte de su esquema de vacunación la vacuna BBIBP-CorV, producida por Sinopharm, la vacuna BNT162b2, producida por Pfizer/BioNTech, y la vacuna ChadOx1-S, producida por Astra-Zeneca.

La vacuna BBIBP-CorV, es una vacuna de virus inactivado que ha demostrado un buen perfil de inmunogenicidad y seguridad en los estudios preclínicos ⁽⁴⁾, así como en los ensayos clínicos de fase 1 y 2 ⁽⁵⁾. La eficacia de la vacuna BBIBP-CorV fue evaluada en Emiratos Árabes, Bahréin, Egipto y Jordania, y según la publicación del ensayo clínico de fase 3 alcanza una eficacia de 78.1% para prevenir infección ⁽⁶⁾. En mayo del 2021 ha obtenido la autorización de la Organización Mundial de la Salud para su uso ⁽⁷⁾. A pesar de esto, algunos estudios preliminares han puesto en duda la inmunogenicidad ^(8,9) y eficacia ⁽¹⁰⁾ de esta y otras vacunas de virus inactivado desarrolladas en China, particularmente en el contexto de presencia de variantes con mutaciones que confieren algún nivel de escape inmunológico ⁽¹¹⁾. Es por esto importante realizar estudios de efectividad para completar la información existente, puesto que este tipo de estudio mide a escala poblacional el efecto de las vacunas, en el contexto de los programas de control de los países ⁽¹²⁾.

Argentina ya ha presentado resultados preliminares sobre su programa a nivel poblacional, reportando una efectividad para prevenir muertes de 84% en base a una población de vacunados mayores de 60 años ⁽¹³⁾. No ha presentado, sin embargo, resultados para la prevención de infección por el SARS-CoV-2, hospitalización ni necesidad de UCI. Esto probablemente es debido a las dificultades propias de los sistemas de información nacionales, que en muchos países de Latinoamérica tienen algunos vacíos relevantes. En el Perú, la primera fase del esquema de vacunación inició en febrero del 2021 ⁽¹⁴⁾, con la





aplicación de la vacuna BBIBP-CorV en trabajadores de salud, en el transcurso de una segunda ola con alta letalidad, en la cual predominó la circulación de la variante de interés lambda y la variante de preocupación gamma ⁽¹⁵⁾.

Perú ha sido uno de los países con mayor exceso de muerte en el mundo por COVID-19 ⁽¹⁶⁾, donde se han reportado más altas seroprevalencias en América Latina durante la primera ola ⁽¹⁷⁾ y los trabajadores de salud han tenido frecuencias altas de infección por COVID-19 ⁽¹⁸⁾ y así como alta mortalidad ⁽¹⁹⁾.

Habiendo transcurrido 5 meses desde el inicio de la vacunación de los trabajadores de salud con esta vacuna, es importante evaluar su efectividad en nuestro país, donde las características del sistema de salud y las variantes circulantes tienen diferencias importantes con respecto a Argentina. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de la vacuna BBIBP-CorV para prevenir la infección, y muerte por COVID-19 en trabajadores de salud del Perú, en condiciones reales y basándonos en los registros de los sistemas de información existentes en el país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el periodo comprendido entre el inicio de la vacunación del personal de salud (9 de febrero de 2021) al 30 de junio de 2021 a nivel nacional. Se incluyó de manera censal a todos los trabajadores del sector salud, públicos o privados registrados en el padrón de vacunación de personal de salud del Ministerio de Salud, la cual recogió información de todo el personal del sector salud público, así como del privado y de colegios profesionales vinculados quienes registraron a su personal para el padrón de vacunación (Figura 1). Se excluyó a aquellas personas registradas con edad menor de 18 años o mayores de 100 años, embarazadas o que fallecieron previamente a la fecha de enrolamiento.

Se solicitó la autorización al Ministerio de Salud y del Instituto Nacional de Salud para el acceso a las bases de datos que permitieron identificar al personal de salud, conocer su estado vacunal, la mortalidad (SINADEF) y pruebas moleculares y de antígenos (SISCOVID y NETLAB-2).





Se consideró como personas sin inmunización a aquellos que no recibieron ninguna vacuna o se encontraban en el periodo previo a los 14 días desde la primera dosis. En quienes recibieron la vacuna BBIPB-CorV, se consideró como parcialmente inmunizados a aquellos que se encontraban en el periodo desde 14 días de haber recibido la primera dosis hasta antes de 14 días posterior a la segunda dosis y los totalmente inmunizados a aquellos que se encontraban en el periodo desde 14 días de haber recibido la segunda dosis de la vacuna hasta la finalización del estudio.

La infección por SARS-CoV-2 se definió como la presencia de una prueba molecular o antigénica positiva registrada en los sistemas de información nacionales: Sistema Integrado de COVID-19 (SISCOVID) y Sistema Nacional de la Red de Laboratorios de Salud Pública (NetLab2). La muerte por todas las causas fue definida como estado de fallecido de acuerdo con el Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF). La muerte por COVID-19 fue definida si en cualquiera de las causas de muerte A, B, C o D, se mencionaba los códigos CIE-10: U071, U072, B342, B972, o la mención de los términos "coronavirus", "cov-2", "cov2", "covid" y "sarse" entre otras similares

Se midieron variables de edad, género, antecedente de infección por COVID, grupo profesional, región de procedencia, así como comorbilidades autoreportadas en las fichas epidemiológicas realizadas cuando se tomaron muestras para descarte de COVID-19 durante toda la pandemia como obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hipertensión, cáncer, alguna condición de inmunosupresión, asma, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia renal crónica.

Las fuentes de información fueron las bases de datos del padrón de vacunación de personal de salud del Ministerio de Salud, SINADEF, NETLAB y SICOVID. Se realizó un proceso de integración de las bases de datos de acuerdo con reglas de extracción, transformación y carga (ETL, por siglas en inglés), seleccionando de cada una las variables de interés. Se realizó un proceso de control de calidad de los datos, que consistió en identificar valores inconsistentes, datos perdidos y valores extremos.

Para el análisis descriptivo, las variables numéricas fueron reportadas como mediana y rango intercuartílico, mientras que las variables categóricas como frecuencias absolutas y porcentajes. Para el análisis estadístico de los desenlaces de muertes por todas las causas y muertes por COVID-19, se utilizó un análisis de regresión de Cox para estimar la razón de hazards crudos (HRC) y ajustados (HRa) entre los grupos inmunizados (parcial y total) y





no inmunizados mediante la siguiente fórmula $EV\% = (1 - HR) * 100$. Se utilizaron modelos de regresión Cox de hazards proporcionales para estimar los HR, los cuales fueron extendidos para permitir el modelamiento del estado de la vacunación cambiante en el tiempo. Bajo este enfoque, la escala calendario del tiempo es tomada en cuenta, ya que esta podría relacionarse fuertemente con el proceso de vacunación (que avanzó gradualmente) y con el desenlace (que fue influido por la curva epidemiológica). El método de estimación fue el de máxima verosimilitud parcial con corrección de Breslow para las coincidencias de los tiempos a eventos. No hubo evidencia de no proporcionalidad de los hazard ni en la inspección de residuos de Schoenfeld escalados versus tiempo ni en la prueba de hipótesis de no proporcionalidad. Debido a la existencia de no linealidad para la variable edad, esta fue modelada como splines cúbicos restringidos con 4 knots. Asimismo, el análisis de residuos de martingales reveló que el ajuste no lineal para edad fue apropiado. Por último, no hubo evidencia de puntos influyentes que podrían afectar los estimados.

Respecto al desenlace de infección por SARS-CoV-2, la efectividad vacunal fue obtenida de transformar las razones de densidad de incidencia crudas (RD_{ic}) y ajustadas (RD_{ia}) mediante la siguiente expresión: $EV\% = (1 - RDI) * 100$. Las RDI fueron estimadas mediante modelos de regresión de Poisson el cual incorporó como offset al logaritmo natural del período de tiempo (en días) con un coeficiente de regresión fijado a 1. Al igual que para el caso de la regresión de Cox, un sujeto pudo participar como no vacunado y vacunado en distintos momentos en el tiempo de seguimiento, permitiendo así modelar correctamente el estado de vacunación cambiante en el tiempo. La evaluación de la bondad de ajuste del modelo final de Poisson y de la linealidad fue realizada mediante inspección de gráficos de residuales de desvío estudentizados versus valores predichos y residuos estudentizados versus los splines de edad. Asimismo, no hubo evidencia de sobredispersión (prueba de Cameron y Trivedi para el parámetro alfa no significativa), ni tampoco hubo evidencia de puntos influyentes que podrían afectar los estimados.

Con la finalidad de explorar la existencia de subgrupos poblacionales donde el beneficio de la vacuna sea mayor o menor, se realizó varios análisis estratificados por edad (≥ 60 años versus < 60 años), sexo, grupo profesional (Medicina, Enfermería), y presencia de comorbilidades (0 versus al menos 1).

En todos los casos, las variables seleccionadas para el ajuste fueron sexo, edad, presencia de comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular,





enfermedad pulmonar crónica/asma, e inmunosupresión/cáncer/insuficiencia renal crónica), historia de infección previa, macroregiones y grupo profesional. Todas estas variables fueron elegidas basadas en el conocimiento teórico de su potencial rol como variables de confusión. Asimismo, todos los análisis de efectividad reportaron intervalos de confianza al 95% y valores de p obtenidos del estadístico de Wald y de errores estándares robustos para el conglomerado conformado por el sujeto de estudio que repite su participación en la cohorte a lo largo de sus diferentes estados de inmunización.

Por último, con la finalidad de evaluar la robustez de nuestros hallazgos y, en concordancia con lo sugerido por la guía de la Organización Mundial para la evaluación de efectividad de vacunas contra el COVID-19 ⁽¹²⁾, se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad:

(a) Análisis restringido sólo a los sujetos que no han tenido infección documentada de SARS-CoV-2 previo al inicio del proceso de vacunación en el Perú (9 de febrero). Este análisis se presenta también como parte de los análisis estratificados. (b) Análisis sin considerar estado de vacunación cambiante en el tiempo. Así, si un individuo consigue la inmunización total, este solo es incluido en el análisis para este brazo y no se considera que pudo haber aportado tiempo en riesgo en los periodos que no estaba inmunizado o que estaba inmunizado parcialmente. Este enfoque, entonces, haría uso de la información del participante solo una vez por período de tiempo. (c) Análisis considerando que el tiempo en riesgo inicia cuando ocurre la vacunación (ninguna dosis, dosis 1 y dosis 2) y no 14 días después (cuando se alcanzaría inmunización). Este análisis se realizó siguiendo el mismo enfoque de estado de vacunación cambiante en el tiempo. (d) En el caso de los desenlaces de mortalidad (global o por COVID-19), se evaluó la efectividad vacunal los primeros 7 días con la finalidad de evaluar la existencia de confusión residual. De acuerdo con la evidencia disponible sobre la vacuna Sinopharm ⁽⁵⁾, a los 7 días aún no se observa inmunogenicidad por lo que se esperaría que no hayan diferencias en la mortalidad en este tiempo. Por lo tanto, cualquier diferencia observada en este punto sería evidencia de sesgo de confusión en el análisis.

El análisis estadístico fue realizado mediante Stata/SE versión 17.0 y R versión 4.0.3 para MS Windows 10. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación del Instituto Nacional de Salud. Toda la información fue anonimizada y codificada para que no se pudiera identificar a ningún participante del estudio.



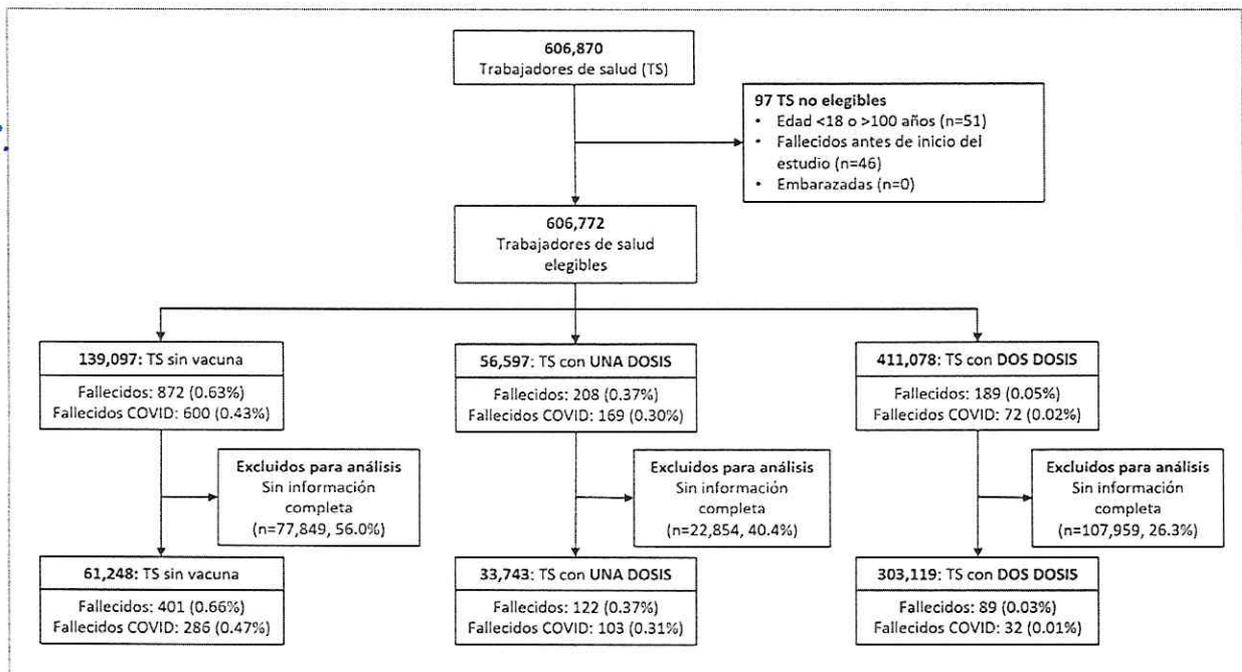


RESULTADOS

Se consideraron 606,870 trabajadores del sector salud para ser vacunados en la primera fase de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones de acuerdo con los registros del padrón de vacunación de personal de salud del Ministerio de Salud. Esto incluía a trabajadores de salud como médicos, enfermeras, obstetras, tecnólogos médicos, técnicos en salud y otras áreas relacionadas a salud incluyendo a odontólogos, químicos farmacéuticos, psicólogos, biólogos, nutricionistas, trabajadores sociales, y personal administrativo que trabajaba en servicios de salud. De estos, 139,097 (22,9%) no tuvo registro de vacunación por diversos motivos (incluyendo rechazo a la vacunación, convalecencia de enfermedad, entre otros). Durante el periodo definido de estudio 56,772 trabajadores recibieron solo una dosis de la vacuna, y 411,078 trabajadores de salud recibieron dos dosis de vacuna.

De ellos, por no contar con información completa en sus registros, ya sea sobre comorbilidades, ocupación u otros, un total de 77,849 trabajadores de salud sin ninguna dosis, 22,854 con una sola dosis y 107,959 con dos dosis, fueron excluidos del análisis final (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de participantes del estudio: trabajadores de salud que se consideraron para inmunización mediante el esquema nacional de vacunación del Perú con BBIBP-CorV, 2021





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

La Tabla 1a describe las características generales de los participantes según su estado de inmunización y la Tabla 1b muestra las características de los participantes de acuerdo con los desenlaces de infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19. La mayoría de los participantes fueron mujeres, 12,4% fueron médicos, y 32,1% tuvieron antecedente de infección previa por SARS-CoV-2.





Tabla 1a. Características sociodemográficas de los trabajadores de salud según vacunación

Características	Total N = 398,110	Estado de vacunación		
		No vacunado N = 61,248	Recibió 1 dosis N = 33,743	Recibió 2 dosis N = 303,119
Sexo				
Femenino	264,222 (66.4%)	41,193 (15.6%)	23,014 (8.7%)	200,015 (75.7%)
Masculino	133,888 (33.6%)	20,055 (15.0%)	10,729 (8.0%)	103,104 (77.0%)
Edad (años)				
18-19	145 (0.0%)	54 (37.2%)	17 (11.7%)	74 (51.0%)
20-29	59,477 (14.9%)	11,450 (19.3%)	5,731 (9.6%)	42,296 (71.1%)
30-39	139,259 (35.0%)	22,656 (16.3%)	14,411 (10.3%)	102,192 (73.4%)
40-49	98,500 (24.7%)	12,567 (12.8%)	8,175 (8.3%)	77,758 (78.9%)
50-59	63,066 (15.8%)	7,417 (11.8%)	3,967 (6.3%)	51,682 (81.9%)
60-69	33,973 (8.5%)	5,236 (15.4%)	1,365 (4.0%)	27,372 (80.6%)
70-79	3,175 (0.8%)	1,461 (46.0%)	74 (2.3%)	1,640 (51.7%)
>=80	515 (0.1%)	407 (79.0%)	3 (0.6%)	105 (20.4%)
Obesidad				
No	385,873 (96.9%)	59,993 (15.5%)	32,779 (8.5%)	293,101 (76.0%)
Si	12,237 (3.1%)	1,255 (10.3%)	964 (7.9%)	10,018 (81.9%)
EPOC				
No	397,262 (99.8%)	61,127 (15.4%)	33,677 (8.5%)	302,458 (76.1%)
Si	848 (0.2%)	121 (14.3%)	66 (7.8%)	661 (77.9%)
Diabetes				
No	391,678 (98.4%)	60,347 (15.4%)	33,336 (8.5%)	297,995 (76.1%)
Si	6,432 (1.6%)	901 (14.0%)	407 (6.3%)	5,124 (79.7%)
Hipertensión				
No	388,207 (97.5%)	59,786 (15.4%)	33,117 (8.5%)	295,304 (76.1%)
Si	9,903 (2.5%)	1,462 (14.8%)	626 (6.3%)	7,815 (78.9%)
Inmunosuprimido				
No	397,555 (99.9%)	61,147 (15.4%)	33,696 (8.5%)	302,712 (76.1%)
Si	555 (0.1%)	101 (18.2%)	47 (8.5%)	407 (73.3%)
Cáncer				
No	397,032 (99.7%)	61,013 (15.4%)	33,643 (8.5%)	302,376 (76.2%)
Si	1,078 (0.3%)	235 (21.8%)	100 (9.3%)	743 (68.9%)
ECV				
No	394,615 (99.1%)	60,802 (15.4%)	33,548 (8.5%)	300,265 (76.1%)
Si	3,495 (0.9%)	446 (12.8%)	195 (5.6%)	2,854 (81.7%)
Asma				
No	388,827 (97.7%)	60,115 (15.5%)	32,964 (8.5%)	295,748 (76.1%)
Si	9,283 (2.3%)	1,133 (12.2%)	779 (8.4%)	7,371 (79.4%)
IRC				
No	397,791 (99.9%)	61,200 (15.4%)	33,721 (8.5%)	302,870 (76.1%)
Si	319 (0.1%)	48 (15.0%)	22 (6.9%)	249 (78.1%)
Infección previa				
No	270,340 (67.9%)	43,591 (16.1%)	23,543 (8.7%)	203,206 (75.2%)
Si	127,770 (32.1%)	17,657 (13.8%)	10,200 (8.0%)	99,913 (78.2%)
Profesión				
Medicina	49,328 (12.4%)	3,148 (6.4%)	3,151 (6.4%)	43,029 (87.2%)
Enfermería	62,215 (15.6%)	6,920 (11.1%)	4,162 (6.7%)	51,133 (82.2%)
Tecnología Médica	9,575 (2.4%)	1,420 (14.8%)	1,102 (11.5%)	7,053 (73.7%)
Técnicos en salud	100,280 (25.2%)	11,381 (11.3%)	6,318 (6.3%)	82,581 (82.4%)
Otro PS asistencial	61,564 (15.5%)	13,097 (21.3%)	8,830 (14.3%)	39,637 (64.4%)
Otro PS no asistencial	30,247 (7.6%)	10,394 (34.4%)	4,727 (15.6%)	15,126 (50.0%)
Personal administrativo	84,901 (21.3%)	14,888 (17.5%)	5,453 (6.4%)	64,560 (76.0%)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ECV: Enfermedad Cardiovascular, IRC: Insuficiencia Renal Crónica, PS: Personal de Salud. Porcentajes en el total calculados por columna / Porcentajes en estado de vacunación calculados por fila





Tabla 1b: Características de los trabajadores de salud de acuerdo con infección por SARS-CoV-2, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19

Características	Infección confirmada de SARS-CoV-2 N = 22,085	Muerte	
		Muerte por otra causa N = 191	Muerte por COVID-19 N = 421
Sexo			
Femenino	14,603 (5.5%)	106 (0.0%)	173 (0.1%)
Masculino	7,482 (5.6%)	85 (0.1%)	248 (0.2%)
Edad			
18-19	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
20-29	3,304 (5.6%)	9 (0.0%)	4 (0.0%)
30-39	7,985 (5.7%)	31 (0.0%)	27 (0.0%)
40-49	5,428 (5.5%)	29 (0.0%)	69 (0.1%)
50-59	3,235 (5.1%)	40 (0.1%)	126 (0.2%)
60-69	1,877 (5.5%)	62 (0.2%)	153 (0.5%)
70-79	220 (6.9%)	14 (0.4%)	36 (1.1%)
>=80	31 (6.0%)	6 (1.2%)	6 (1.2%)
Obesidad			
No	11,977 (3.1%)	185 (0.0%)	392 (0.1%)
Si	419 (3.4%)	6 (0.0%)	29 (0.2%)
EPOC			
No	21,119 (5.5%)	190 (0.0%)	420 (0.1%)
Si	966 (7.9%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Diabetes			
No	22,020 (5.5%)	177 (0.0%)	386 (0.1%)
Si	65 (7.7%)	14 (0.2%)	35 (0.5%)
Hipertensión			
No	21,600 (5.5%)	178 (0.0%)	379 (0.1%)
Si	485 (7.5%)	13 (0.1%)	42 (0.4%)
Inmunosuprimido			
No	21,433 (5.5%)	187 (0.0%)	420 (0.1%)
Si	652 (6.6%)	4 (0.7%)	1 (0.2%)
Cáncer			
No	22,041 (5.5%)	176 (0.0%)	419 (0.1%)
Si	44 (7.9%)	15 (1.4%)	2 (0.2%)
ECV			
No	22,007 (5.5%)	188 (0.0%)	406 (0.1%)
Si	78 (7.2%)	3 (0.1%)	15 (0.4%)
Asma			
No	21,532 (5.5%)	187 (0.0%)	410 (0.1%)
Si	553 (6.0%)	4 (0.0%)	11 (0.1%)
IRC			
No	22,065 (5.5%)	189 (0.0%)	419 (0.1%)
Si	20 (6.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Infección previa			
No	19,412 (7.2%)	139 (0.1%)	331 (0.1%)
Si	2,673 (2.1%)	52 (0.0%)	90 (0.1%)
Profesión			
Medicina	2,650 (5.4%)	39 (0.1%)	78 (0.2%)
Enfermería	3,468 (5.6%)	23 (0.0%)	46 (0.1%)
Tecnología Médica	519 (5.4%)	5 (0.1%)	13 (0.1%)
Técnicos en salud	5,622 (5.6%)	38 (0.0%)	99 (0.1%)
Otro PS asistencial	3,267 (5.3%)	19 (0.0%)	57 (0.1%)
Otro PS no asistencial	1,788 (5.9%)	24 (0.1%)	42 (0.1%)
Personal administrativo	4,771 (5.6%)	43 (0.1%)	86 (0.1%)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ECV: Enfermedad Cardiovascular, IRC: Insuficiencia Renal Crónica
PS: Personal de Salud. Porcentajes calculados por fila

La Tabla 2 y Figura 2 muestran los estimados de la efectividad de la vacuna para prevenir infección por SARS-CoV-2, prevenir muerte por todas las causas y prevenir muerte por





COVID-19 en los trabajadores de salud. El análisis ajustado reveló que la efectividad vacunal ajustada para evitar infección por SARS-CoV-2 en totalmente inmunizados fue de 50.4% (IC95% 49-52), mientras que la efectividad vacunal estimada en parcialmente inmunizados fue de 17.2 (IC95% 15-20).

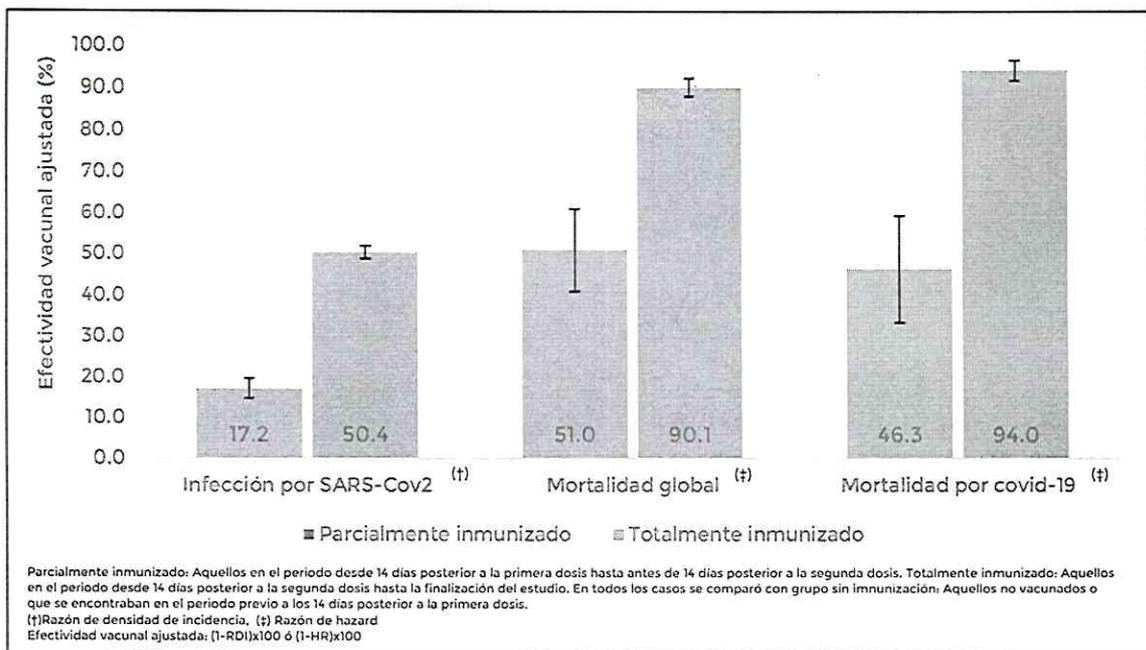
Tabla 2. Efectividad de la Vacuna BBIBP-Cor-V para infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 en trabajadores de salud del Perú, 2021

Desenlace	HR/RTI*	IC 95%	Efectividad (1-HR x 100)
Infección por SARS-CoV-2			
Inmunización parcial	0.83	0.80 - 0.85	17.2%
Inmunización completa	0.50	0.48 - 0.51	50.4%
Mortalidad por todas las causas			
Inmunización parcial	0.49	0.39 - 0.62	51.0%
Inmunización completa	0.10	0.08 - 0.13	90.1%
Mortalidad por COVID-19			
Inmunización parcial	0.54	0.41 - 0.70	46.3%
Inmunización completa	0.06	0.04 - 0.09	94.0%

* HR: Hazard Ratio calculado para Mortalidad por todas las causas y Mortalidad por COVID-19, RTI: Razones de Tasas de Incidencia calculadas para Infección por SARS-CoV-2. Todos los estimados están ajustados por edad, sexo, infección previa por COVID-19, departamento de procedencia, profesión, obesidad y las comorbilidades diabetes, hipertensión, asma, EPOC, estado de inmunosupresión, insuficiencia renal crónica y cáncer

Figura 2. Efectividad de la Vacuna BBIBP-Cor-V para infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 en trabajadores de salud del Perú, 2021.





Las Figuras 2a y 2b muestran la densidad de incidencia de muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 de acuerdo con el estado de inmunización.

Figura 2a. Densidad de incidencia de Muerte por todas las causas de acuerdo con el estado de inmunización en trabajadores de salud vacunados con BBIBP-CorV, Perú, 2021

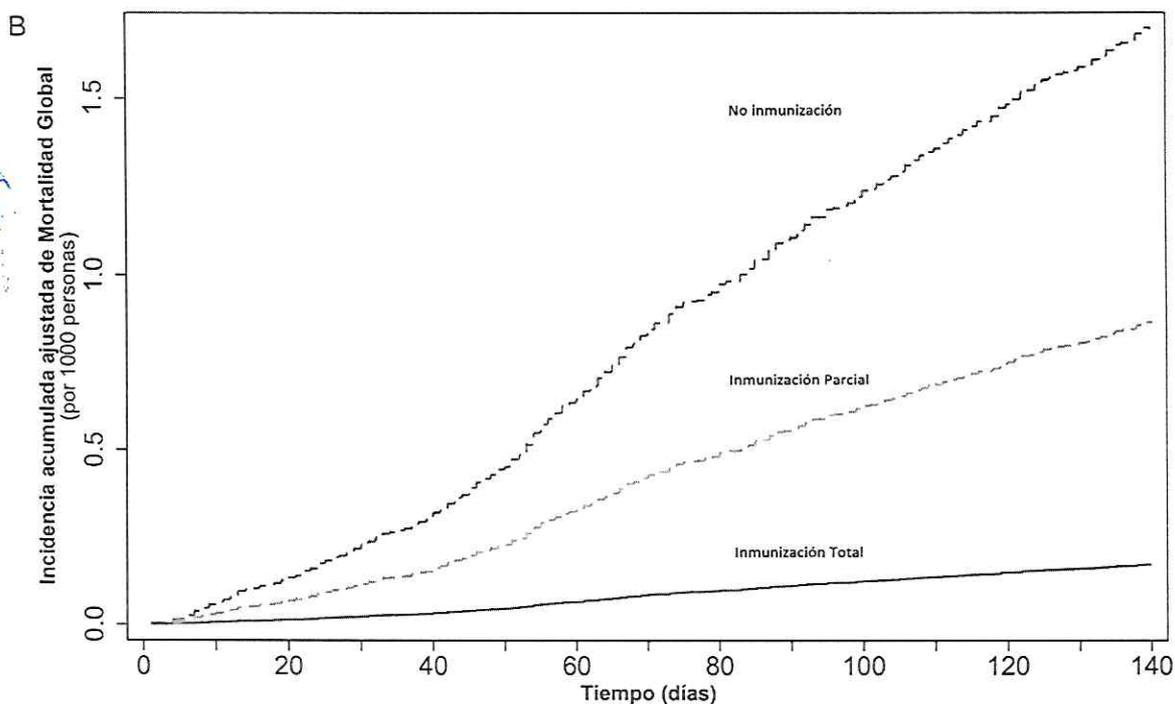
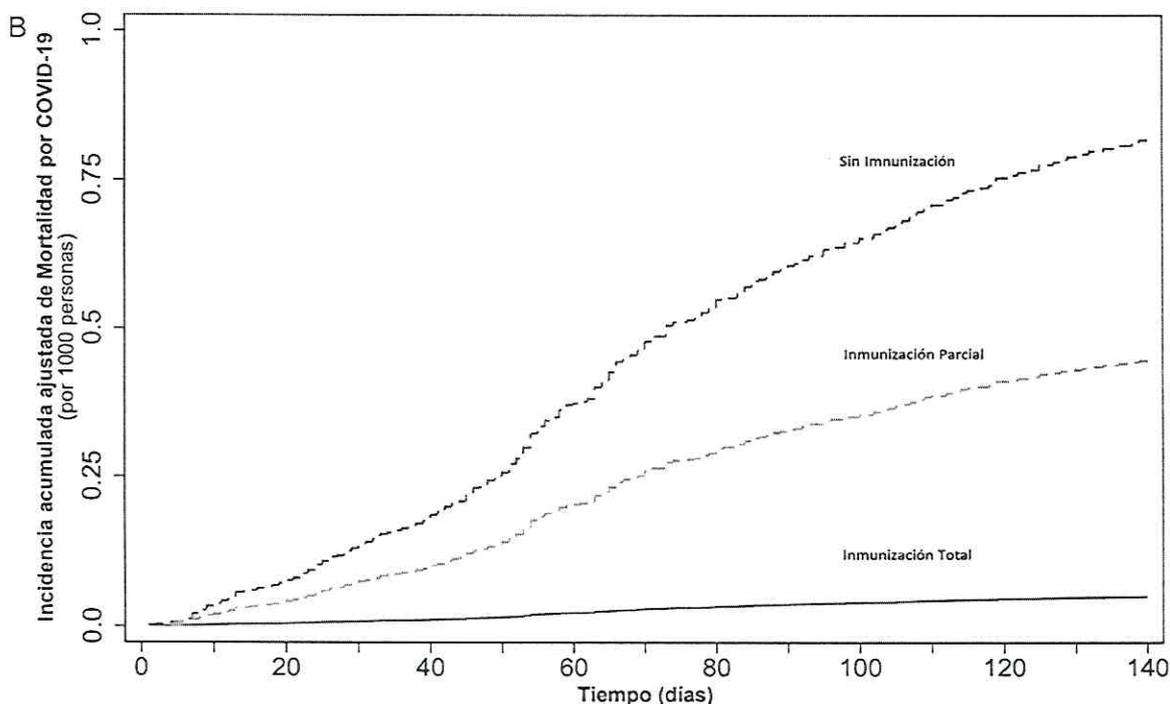




Figura 2b. Incidencia de Muerte por COVID-19 de acuerdo al estado de inmunización en trabajadores de salud vacunados con BBIBP-CorV, Perú, 2021



La efectividad vacunal ajustada para evitar muerte por todas las causas en totalmente inmunizados fue de 90.1% (IC95% 87-92), mientras que la efectividad vacunal estimada en parcialmente inmunizados fue de 51,0% (IC95% 38-61).

La efectividad vacunal ajustada para evitar muerte por COVID-19 en totalmente inmunizados fue de 94.0% (IC95% 91-96), mientras que la efectividad vacunal estimada en parcialmente inmunizados fue de 46,3% (IC95% 30-59).

El análisis de sensibilidad que incluyó a aquellos sin infección previa (ver Tabla 3) mostró resultados similares. Asimismo, cuando se realiza el análisis considerando la dosis recibida (y no el estado de inmunización) observamos que los estimados son similares a los reportados en la tabla 3 (ver Tabla A1). Como era de esperarse, los resultados del análisis que no considerando el estado vacunal cambiante en el tiempo mostraron niveles de efectividad mayores que los reportados en la Tabla 2, revelando los potenciales problemas de sobreestimación asociados a este tipo de análisis (ver Tabla A2). Por último, el análisis de sensibilidad que limitó la estimación de la efectividad vacunal ajustada a un tiempo de



seguimiento a los 7 primeros días mostró que los hazards de mortalidad global y mortalidad específica por COVID-19 fueron similares (ver Tabla A3).

La Tabla 3 muestra los estimados de efectividad de acuerdo a variables seleccionadas, destacando la disminución de la efectividad para mortalidad por COVID-19 en personal de salud mayor a 60 años y en aquellos que tenían comorbilidades

Tabla 3. Efectividad de la Vacuna BBIBP-Cor-V para infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 de acuerdo a características seleccionadas

Subgrupos	Infección por SARS-CoV-2			Mortalidad por todas las causas			Mortalidad por COVID-19		
	RDI	IC 95%	Efectividad (1-RDI x 100)	HR	IC 95%	Efectividad (1-HR x 100)	HR	IC 95%	Efectividad (1-HR x 100)
<60 años									
Inmunización parcial	0.83	0.80 - 0.85	17.3%	0.43	0.31 - 0.59	57.4%	0.45	0.31 - 0.64	55.3%
Inmunización completa	0.50	0.49 - 0.51	49.8%	0.10	0.07 - 0.15	89.8%	0.04	0.02 - 0.08	95.7%
≥60 años									
Inmunización parcial	0.84	0.76 - 0.92	16.2%	0.58	0.40 - 0.82	42.5%	0.7	0.47 - 1.03	30.1%
Inmunización completa	0.45	0.41 - 0.48	55.5%	0.10	0.07 - 0.15	90.2%	0.09	0.05 - 0.15	91.1%
Varones									
Inmunización parcial	0.84	0.80 - 0.89	15.8%	0.50	0.36 - 0.69	50.0%	0.49	0.34 - 0.70	50.9%
Inmunización completa	0.48	0.46 - 0.50	52.4%	0.10	0.07 - 0.15	89.7%	0.07	0.04 - 0.11	93.1%
Mujeres									
Inmunización parcial	0.82	0.79 - 0.85	17.8%	0.51	0.36 - 0.71	49.1%	0.62	0.43 - 0.91	37.3%
Inmunización completa	0.51	0.49 - 0.52	49.3%	0.10	0.06 - 0.14	91.4%	0.05	0.02 - 0.09	95.5%
Sin comorbilidades									
Inmunización parcial	0.82	0.79 - 0.84	18.2%	0.53	0.41 - 0.70	46.7%	0.55	0.40 - 0.75	45.0%
Inmunización completa	0.49	0.48 - 0.51	50.6%	0.09	0.07 - 0.13	90.9%	0.04	0.03 - 0.07	95.6%
Al menos una comorbilidad									
Inmunización parcial	0.91	0.84 - 0.99	9.2%	0.42	0.27 - 0.67	57.3%	0.52	0.31 - 0.87	48.0%
Inmunización completa	0.51	0.48 - 0.55	49.7%	0.12	0.08 - 0.20	87.8%	0.11	0.06 - 0.21	88.8%
Sin infección previa									
Inmunización parcial	0.83	0.80 - 0.85	16.2%	0.58	0.45 - 0.74	42.5%	0.65	0.49 - 0.85	35.5%
Inmunización completa	0.49	0.48 - 0.50	51.3%	0.1	0.07 - 0.13	90.3%	0.07	0.04 - 0.10	93.5%
Con infección previa									
Inmunización parcial	0.84	0.77 - 0.91	16.1%	0.27	0.14 - 0.50	73.1%	0.19	0.08 - 0.45	81.2%
Inmunización completa	0.56	0.53 - 0.60	43.7%	0.12	0.07 - 0.21	88.3%	0.04	0.01 - 0.14	95.9%
Médicos									
Inmunización parcial	0.85	0.78 - 0.92	15.2%	0.43	0.26 - 0.72	57.0%	0.49	0.27 - 0.90	50.9%
Inmunización completa	0.52	0.49 - 0.56	47.8%	0.12	0.07 - 0.21	87.6%	0.09	0.04 - 0.18	91.5%
Enfermeras									
Inmunización parcial	0.79	0.73 - 0.85	20.9%	0.88	0.48 - 1.62	12.1%	0.86	0.44 - 1.70	13.6%
Inmunización completa	0.52	0.49 - 0.55	48.5%	0.09	0.04 - 0.20	90.7%	0.02	0.00 - 0.12	98.4%

* HR: Hazard Ratio, RDI: Razones de Densidad de Incidencia. Todos los estimados están ajustados por edad, sexo, infección previa por COVID-19, departamento de procedencia, profesión, obesidad y las comorbilidades diabetes, hipertensión, asma, EPOC, estado de inmunosupresión, insuficiencia renal crónica y cáncer exceptuando los estratos mostrados





DISCUSIÓN

Hallazgos principales del estudio

En este estudio reportamos estimados de efectividad de la vacunación en trabajadores de salud con BBIBP-CorV para prevención de infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19. A través del análisis de los datos de sistemas de información a nivel nacional, se encontró una efectividad de 90% para evitar muerte por todas las causas y 94% para muerte por COVID-19 en el personal de salud con inmunización completa (dos dosis). Estos resultados concuerdan con la efectividad de 90% que el productor de esta vacuna (Sinopharm) presentó a la OMS para población general y mayor de 60 años.⁽⁷⁾ Además, aunque son vacunas diferentes y las poblaciones de estudio no son directamente comparables, es importante resaltar que estos estimados son superiores (86,8%) a los resultados de efectividad obtenidos con la vacuna de Sinovac en Chile.⁽²⁰⁾

Por otro lado, la inmunización parcial (>14 días después de la primera dosis) muestra una efectividad menor a 51% y 46% para muerte por todas las causas y muerte específica por COVID-19, respectivamente. Resultados similares para inmunización parcial han sido reportados para la vacuna SINOVAC en población general de Chile (45,8%).⁽²⁰⁾

La efectividad encontrada para evitar infección, tanto con inmunización parcial como con inmunización completa, es de 17,2% y 50,4% respectivamente; resultados similares a los reportados con SINOVAC en Chile (9,7% y 66,6%).⁽²⁰⁾ Cabe señalar que esta efectividad es inferior a la reportada con vacunas mRNA en Israel,⁽²¹⁾ Inglaterra⁽²²⁾ y Estados Unidos⁽²³⁾.

Una posible razón para estos valores puede deberse a la circulación predominante de las variantes Lambda y Gamma que fueron las variantes circulantes durante el periodo de este estudio.⁽¹⁵⁾ Si bien se ha identificado un adecuado nivel de protección de anticuerpos neutralizantes para la variante Gamma con suero de pacientes vacunados con BBIBP-CorV, estos son un poco menores que los obtenidos con vacunas mRNA^(24,25). Cabe resaltar que, aunque se encuentra una menor efectividad para infección, se mantiene una alta efectividad para prevención de muerte.

Se identificó que en las personas previamente infectadas por SARS-Cov2 tuvieron una mayor protección que las personas sin antecedente documentado de infección, principalmente a nivel de inmunización parcial (81,2 vs 35,5%) que con la inmunización



completa (93,5 vs 95,9%). Estos hallazgos son coherentes con lo previamente reportado, donde la inmunidad híbrida confiere mayor protección al ser la primera dosis un refuerzo a la inmunidad alcanzada por la infección previa. ^(26,27)

Implicancias en salud pública

Todas las vacunas aprobadas por la OMS, incluida la vacuna BBIBP-CorV de Sinopharm, han demostrado ser altamente eficaces en ensayos clínicos ⁽²⁸⁾. Sin embargo, en este estudio presentamos evidencia de la efectividad de las inmunizaciones para prevención de muerte por COVID-19 en condiciones de la vida real, en el país con mayor exceso de muertes per cápita y en una de las poblaciones más susceptible por alta exposición durante una segunda ola con predominio de variantes con evidencia de mayores tasas de infectividad.

Estudios previos han encontrado que este grupo de vacunas son bastante seguras y reportan una tasa menor de eventos adversos que las de otros tipos, como las de vectores virales y mRNA ⁽²⁹⁻³¹⁾, y que su aceptación en la población depende del acceso a información. Por ejemplo, en Egipto la población prefería la vacuna de Sinopharm en lugar de la de AstraZeneca debido a los eventos adversos reportados por esta última ⁽³²⁾. Esto implica que las campañas de vacunación pueden tener éxito si se establece un mejor plan de comunicación sobre la seguridad de las vacunas que incentive o aumente la aprobación del público y su intención de vacunarse.

Debe tenerse en cuenta que el objetivo principal de la vacunación debería ser la prevención de enfermedad grave y muerte y no necesariamente para prevención de infección en un grupo particular de la población. En este caso, hemos podido determinar que la inmunización parcial ofrece una protección muy pequeña y la inmunización completa apenas se encuentra en el umbral permitido por OMS (superior a 50%). Este escenario debe ser considerado para el personal de salud de primera línea, pues la reducción de infecciones en este grupo es determinante para evitar la pérdida de días de trabajo y la oportunidad de atención a la población, así como el riesgo de transmisión a pacientes. En este sentido, puede considerarse la posibilidad de estudiar otras alternativas en este grupo de personal de primera línea en la atención de los pacientes.





Limitaciones y fortalezas

Al ser este un análisis secundario de datos a nivel nacional, tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los sistemas de información a nivel nacional contienen información incompleta en muchos casos y principalmente en el registro de pruebas diagnósticas para COVID-19. El registro de muerte también podría estar subestimado, aunque es poco frecuente que el personal de salud no tenga certificado de defunción. En consecuencia, la integración de datos no necesariamente estaría capturado toda la información disponible pudiéndose haber omitido algunos resultados de pruebas o de registro de mortalidad. Para los análisis consideramos que aquellos participantes que no tuvieron datos de prueba diagnóstica no tuvieron infecciones. Aunque esto puede suponer un riesgo de mala clasificación diferencial, consideramos que el impacto de esta sobre los estimados de EV para infección COVID-19 sería de subestimación. Por lo tanto, la efectividad real de la vacunación para el desenlace de infección COVID-19 podría ser incluso mayor a las reportadas.

Otras de las limitaciones de nuestro estudio, y de todos los estudios observacionales de efectividad vacunal, es el riesgo de confusión residual. Aunque nuestro análisis de sensibilidad reportado en la tabla A3 no revelaron evidencia de confusión residual, el hecho de no haber podido contar con confusores cambiantes en el tiempo es un limitante importante a considerar. Asimismo, el enfoque de estado vacunal cambiante en el tiempo (y no solo fijo) minimiza el sesgo al poner en la misma escala de tiempo calendario a todos los participantes. Dado que el tiempo calendario se relaciona con el estado de vacunación (este fue ampliándose progresivamente) y con los desenlaces de mortalidad (la curva epidemiológica a lo largo de los meses de campaña de vacunación). La evidencia de esto fue que los resultados de la tabla A2 que no consideraron este estado vacunal cambiante en el tiempo arrojaron estimaciones sobreestimadas, mientras que los análisis que incorporan esta complejidad dieron estimaciones más conservadoras y coherentes con lo reportado internacionalmente para vacunas análogas.

Por otro lado, no podemos asegurar si la efectividad reportada será la misma para las olas sucesivas, que pueden tener otras variantes que las que tuvo el país durante el periodo de estudio. La vigilancia genómica aún es incipiente y debería ser realizada al menos a toda persona vacunada que es hospitalizada. Aun así, la evidencia en otros estudios indica que las vacunas podrían tener buena efectividad para prevención de muerte por variantes de preocupación, aunque no para infección ^(33,34). Otro aspecto para tener en cuenta es la





variación de la respuesta inmune conforme a los meses transcurridos después de la vacunación, lo cual podría hacer que estos resultados varíen conforme pase el tiempo ⁽³⁶⁾, por lo cual deben continuar con el seguimiento a esta cohorte.

Aunque no hemos podido medir la efectividad en la prevención de hospitalización e ingreso a UCI, consideramos que los desenlaces medidos son muy relevantes para evaluar adecuadamente la efectividad de la vacuna. Por último, una limitación importante fue la gran cantidad de individuos excluidos del análisis por datos perdidos. Este análisis asume que los datos perdidos son completamente aleatorios, sin embargo, es posible que estos se relacionen con el desenlace, exposición o variables confusoras teniendo un impacto en nuestras estimaciones. No es posible, a priori, determinar la dirección de este sesgo, sin embargo, si asumimos que los datos son perdidos aleatoriamente se podría obtener estimaciones más robustas utilizando métodos de imputación múltiple. Futuros trabajos con estos datos incorporarán este tipo de análisis.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este es un estudio muy importante debido a que muestra la alta efectividad de la vacuna BBIBP-CorV para prevenir muerte por COVID-19 durante la "segunda ola" en Perú, en la cual circularon la variante de interés Lambda y la variante de preocupación Gamma, lo cual no ocurrió en otros países que utilizaron esta vacuna como parte de su esquema de inmunización. Además, este estudio ha empleado algunas técnicas estadísticas para controlar los potenciales errores al momento de evaluar la efectividad, como los modelos de regresión de Cox extendidos que permiten el modelamiento del estado de la vacunación cambiante en el tiempo. Este enfoque se basó extensamente en los métodos de análisis utilizados por dos estudios previos que evalúan la efectividad de vacunas contra SARS-CoV-2 en personal de salud de Estados Unidos ⁽²³⁾ y en población general de Chile ⁽²⁰⁾.

Adicionalmente entre las fortalezas cabe destacar que este estudio se realizó en base al padrón de vacunación de personal de salud del Ministerio de Salud el cual incluye una amplia variedad de fuentes de información adicionales a INFORHUS para la identificación de trabajadores del sector salud en el Perú lo que permite reducir el sesgo de información para obtener una estimación más robusta de la efectividad de la vacuna en esta población. Asimismo, con fines de facilitar la comparabilidad de los resultados con lo encontrado en ensayos clínicos y estudios de efectividad publicados recientemente ^(20,21,22) se tomó como referencia los criterios empleados por estos estudios para definir los tiempos de inicio de



protección por la vacunación, quienes toman como referencia lo sugerido por la guía de valoración para vacunas contra la COVID-19 elaborada por la Organización Mundial de la Salud ⁽¹²⁾. Pese a ello, este estudio ha incorporado la realización de análisis adicionales con el fin de corroborar la consistencia y validez de estas definiciones.

Conclusiones

La vacuna BIBP de virus inactivo de Sinopharm mostró ser altamente efectiva para prevenir muerte por cualquier causa y, en particular, muerte por COVID-19 en trabajadores de salud con inmunización completa. Estos estimados mostraron ser consistentes y robustos para diferentes subgrupos poblacionales y para diferentes análisis de sensibilidad. Asimismo, esta evaluación transcurrió en el contexto de una segunda ola con presencia documentada de la variante de interés lambda y la variante de preocupación gamma. A pesar de que ambas cepas se asociaban a gran capacidad de infecciosidad y mortalidad, la vacuna mostró haber sido muy útil para prevenir muertes en los trabajadores vacunados.

Sin embargo, la efectividad para evitar infección no es alta y es un aspecto a tener en cuenta cuando se haya conseguido un porcentaje importante de la población ya habiendo recibido las dos dosis, momento en el que se podría considerar los refuerzos para optimizar la protección del personal de salud de primera línea para tratar de evitar enfermedad en trabajadores de salud y la amenaza que implica la pérdida de sus días laborales en el contexto de la emergencia sanitaria.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb;21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8.
2. World Health Organization. COVID-19 vaccines technical documents [Internet]. [citado el 20 de julio de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera-\(november-2015---august-2017\)](https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera-(november-2015---august-2017))
3. The Lancet. COVID-19 in Latin America-emergency and opportunity. *Lancet.* 2021 Jul 10;398(10295):93. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01551-8.
4. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.008.
5. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jan;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
6. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(1):35-45. doi:10.1001/jama.2021.8565
7. World Health Organization. Recommendation for an emergency use listing of covid-19 vaccine BIBP submitted by Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. Geneva: WHO; 2021.
8. Zhang X, Yu X, Wei D, Xu W, Guo W, Li X, et al. Neutralizing activity of BBIBP-CorV vaccine-elicited sera against multiple SARS-CoV-2 variants of concern. *Research Square* DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-483022/v1>
9. Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, Meng QC, Jiang MD, Cao J, Yao L, Zhu KL, Cao WC, Ma MJ. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. *N Engl J Med.* 2021 Jun 17;384(24):2354-2356. doi: 10.1056/NEJMc2103022.
10. Jahromi M, Al Sheikn MH. Partial protection of Sinopharm vaccine against SARS COV2 during recent outbreak in Bahrain. *Microbial Pathogenesis.* 2021;158:105086. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105086>
11. Alhinai ZA, Elsidig N. Countries with similar Covid-19 vaccination rates yet divergent outcomes: are all vaccines created equal? *Int J Infect Dis.* 2021 Jun 19;S1201-9712(21)00527-0. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.040.
12. World Health Organization. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-vaccine-effectiveness-measurement-2021.1>
13. Argentina, Ministerio de Salud. Estudio de efectividad de campaña nacional de vacunación en reducción de la mortalidad por COVID-19 en personas de 60 años y mayores. Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2021. Disponible en: <https://save.org.ar/wp-content/uploads/2021/07/Resultados-preliminares-Efectividad.pdf>





14. Escobar-Agreda S, Vargas-Herrera J, Rojas-Mezarina L. Evidencias preliminares sobre el efecto de vacunación contra la covid19 en el Perú. Bol Inst Nac Salud. 2021;27(34)_35-9.
15. Instituto Nacional de Salud. INS realizó el secuenciamiento genómico de más de 2000 muestras de pacientes diagnosticados con COVID-19. Lima: INS, 2021. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/ins-realizo-el-secuenciamiento-genomico-de-mas-de-2000-muestras-de-pacientes>
16. Karlinsky A, Kobak D. Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset. Elife. 2021 Jun 30;10:e69336. doi: 10.7554/eLife.69336.
17. Núñez-Zapata SF, Benites-Peralta B, Mayta-Tristan P, Rodríguez-Morales AJ. High seroprevalence for SARS-CoV-2 infection in South America, but still not enough for herd immunity! Int J Infect Dis. 2021 Jul 11:S1201-9712(21)00579-8. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.022.
18. Chafloque-Vásquez Ricci Alonso, Pampa-Espinoza Luis, Celis Salinas Juan Carlos. Seroprevalencia de COVID-19 en trabajadores de un hospital de la Amazonía peruana. Acta Med Peruana. 2020; 37(3): 390-392. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.373.1050>.
19. Galán-Rodas, E, Tarazona-Fernández A, Palacios-Celi M. Riesgo y muerte de los Médicos a 100 días del estado de emergencia por el COVID-19 en Perú. Acta Med Peru. 2020;37(2):119-21. doi: 10.35663/ amp.2020.372.1033.
20. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. N Engl J Med. 2021 Jul 7. doi: 10.1056/NEJMoa2107715.
21. 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. 2021 May 15;397(10287):1819-1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
22. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, Simmons R, Cottrell S, Roberts R, O'Doherty M, Brown K, Cameron C, Stockton D, McMenamin J, Ramsay M. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ. 2021 May 13;373:n1088. doi: 10.1136/bmj.n1088.
23. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers - Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 2;70(13):495-500. doi: 10.15585/mmwr.mm7013e3.
24. Kaku Y, Kuwata T, Zahid HM, Hashiguchi T, Noda T, Kuramoto N, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by antibodies induced in convalescent patients with COVID-19. Cell Rep. 2021 Jul 13;36(2):109385. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109385.





25. Rogliani P, Chetta A, Cazzola M, Calzetta L. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies: A Network Meta-Analysis across Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 5;9(3):227. doi: 10.3390/vaccines9030227.
26. Crotty S. Hybrid immunity. *Science*. 2021;372(6549):1392-3. doi: 10.1126/science.abj2258
27. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*. 2021 Apr 30:eabh1282. doi: 10.1126/science.abh1282.
28. Ling Y, Zhong J, Luo J. Safety and Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2021 Jul 15. doi: 10.1002/jmv.27203.
29. Almufly HB, Mohammed SA, Abdullah AM, Merza MA. Potential adverse effects of COVID19 vaccines among Iraqi population; a comparison between the three available vaccines in Iraq; a retrospective cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul 12;15(5):102207. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102207.
30. Abu-Hammad O, Alduraiddi H, Abu-Hammad S, Alnazzawi A, Babkair H, Abu-Hammad A, Nourwali I, Qasem F, Dar-Odeh N. Side Effects Reported by Jordanian Healthcare Workers Who Received COVID-19 Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jun 1;9(6):577. doi: 10.3390/vaccines9060577.
31. Cheng H, Peng Z, Luo W, Si S, Mo M, Zhou H, Xin X, Liu H, Yu Y. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jun 1;9(6):582. doi: 10.3390/vaccines9060582.
32. Elgendy MO, Abdelrahim MEA. Public awareness about coronavirus vaccine, vaccine acceptance, and hesitancy. *J Med Virol*. 2021 Jul 13. doi: 10.1002/jmv.27199.
33. Lopez Bernal J, 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*. 2021 Jul 21. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
34. Charmet T, Schaeffer L, Grant R, Galmiche S, Chény O, Von Platen C, et al. Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Sep;8:100171. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100171.
35. Bottino D, Hather G, Yuan L, Stoddard M, White L, Chakravarty A. Using mixed-effects modeling to estimate decay kinetics of response to SARS-CoV-2 infection. *Antib Ther*. 2021 Jun 25;4(3):144-148. doi: 10.1093/abt/tbab013.

