

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OPORA REGIONAL PANAMARCA
Américas



Evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en América Latina y el Caribe

Protocolo genérico

Mayo del 2021

ACRÓNIMOS

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

Contenidos

AGRADECIMIENTOS	6
1. ANTECEDENTES.....	7
2. OBJETIVOS	8
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	8
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	8
3. MÉTODOS	9
3.1. DISEÑO DE LA EVALUACIÓN.....	9
3.2. POBLACIÓN PARA LA EVALUACIÓN	9
3.3. PERIODO DE EVALUACIÓN	9
3.4. VARIABLE RESULTADO	10
3.5. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	10
3.6. DEFINICIONES	10
3.6.1. <i>Paciente hospitalizado</i>	10
3.6.2. <i>Paciente con IRAG</i>	10
3.6.3. <i>Paciente con IRAG confirmado con COVID-19 (casos)</i>	11
3.6.4. <i>Paciente con IRAG negativo para SARS-CoV-2 (controles)</i>	11
3.6.5. <i>Pacientes sin IRAG (controles adicionales)</i>	12
3.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
3.8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
3.9. BÚSQUEDA DE PACIENTES CON IRAG	13
3.10. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	15
3.10.1. <i>Tipo de muestras respiratorias</i>	15
3.10.2. <i>Transporte de muestras</i>	15
3.10.3. <i>Prácticas de bioseguridad en el laboratorio</i>	16
3.10.4. <i>Pruebas de detección de SARS-CoV-2</i>	16
3.10.5. <i>Pruebas de detección de virus de influenza y otros virus respiratorios</i>	17
3.11. SECUENCIACIÓN GENÓMICA.....	17
3.11.1. <i>Selección de muestras para la secuenciación genómica</i>	17
3.11.2. <i>Características virológicas de las muestras clínicas</i>	18
3.11.3. <i>Análisis de las muestras para su secuenciación</i>	18

3.11.4.	<i>Notificación de la secuenciación genómica</i>	18
3.12.	EXPOSICIÓN (VACUNACIÓN CONTRA COVID-19)	19
3.12.1.	<i>Definición del estado de vacunación</i>	19
3.12.2.	<i>Verificación del estado de vacunación</i>	19
3.13.	FACTORES DE CONFUSIÓN Y MODIFICADORES DEL EFECTO	20
3.14.	INFORMACIÓN A RECOLECTAR	21
3.15.	TAMAÑO MUESTRAL	24
3.16.	RECOPIACIÓN E INTEGRACIÓN DE DATOS	27
3.17.	GESTOR DE DATOS	27
3.18.	MONITOREO DE LA CALIDAD DE LOS DATOS	28
3.19.	ANÁLISIS DE DATOS	29
3.19.1.	<i>Depuración de datos previo al análisis</i>	29
3.19.2.	<i>Selección de pacientes para el análisis</i>	30
3.19.3.	<i>Análisis descriptivo</i>	30
3.19.4.	<i>Medición del efecto (efectividad vacunal)</i>	30
3.19.5.	<i>Análisis univariable</i>	31
3.19.6.	<i>Análisis estratificado</i>	31
3.19.7.	<i>Análisis multivariable</i>	31
3.20.	ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	31
3.21.	ANÁLISIS AGRUPADO (<i>POOLED ANALYSIS</i>)	32
3.22.	DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	32
4.	ASPECTOS LOGÍSTICOS	33
4.1.	COORDINACIÓN	33
4.2.	CAPACITACIÓN	33
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
5.1.	CUMPLIMIENTO CON LOS REQUERIMIENTOS ÉTICOS	34
5.2.	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	34
5.3.	BENEFICIOS INDIRECTOS PARA PARTICIPANTES EN LA EVALUACIÓN	34
6.	REQUISITOS DE PARTICIPACIÓN	35
6.1.	REQUISITOS DE ENTRADA	35
6.2.	REQUISITOS DE FUNCIONAMIENTO	36
6.3.	REQUISITOS DE PERMANENCIA	37
7.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO	37

8. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	37
9. REFERENCIAS	39
ANEXO 1. FICHA DE VERIFICACIÓN DE ELEGIBILIDAD.....	42
ANEXO 2. CÓDIGOS DE CIE-10 PARA ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO.....	43
ANEXO 3. FLUJOGRAMA REVELAC-COVID-19	44
ANEXO 4. DICCIONARIO DE VARIABLES A RECOLECTAR	45
ANEXO 5 EJEMPLO DE TABLA DESCRIPTIVA PARA CASOS Y CONTROLES.....	50
ANEXO 6. EJEMPLO DE TABLA PARA EV PARA VACUNAS COVID-19 AJUSTADA POR COVARIABLES	51

AGRADECIMIENTOS

Este documento ha sido desarrollado por Francisco Nogareda y Alba Maria Roperó de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) con el apoyo y colaboración de Paula Couto y Andrea Vicari de la Unidad de Vigilancia de Influenza de la OPS.

Los siguientes profesionales han contribuido activamente en la revisión de este protocolo: Minal Patel (OMS), Marc Rondy y Nathalie El Omeiri (OPS), Sofía Arriola y Rafael Chacón (*Centers for Disease Control and Prevention*), así como Marta Valenciano (Epiconcept), Amparo Larrauri y Clara Mazagatos (Instituto de Salud Carlos III), Isabel Martínez Pino (Servicio de Epidemiología de la Junta de Castilla y León) y Sergio Loayza (consultor para la OPS).

Además, este documento se ha beneficiado de las discusiones mantenidas en los grupos de trabajo de la OMS para los estudios de efectividad de la vacuna contra la COVID-19.

1. ANTECEDENTES

Los coronavirus son una gran familia de virus que pueden causar enfermedades en los animales o en los seres humanos. En los seres humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias con síntomas que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) identificados en el 2003 y el 2012, respectivamente. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), causa la enfermedad de coronavirus (COVID-19) y fue identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre del 2019. A finales de marzo del 2020, se habían notificado más de 400.000 casos de COVID-19 en más de 150 países. En abril del 2021 se habían notificado más de 132 millones de casos, incluidos 2,9 millones de muertes en todo el mundo. En la Región de las Américas, se han reportado más de 57 millones de casos y más de 1,4 millones de muertes desde el inicio de la pandemia siendo Brasil, Colombia, Argentina y México los países más afectados [1].

La inmunización contra la COVID-19 se considera una intervención de salud pública esencial para controlar la epidemia junto con otras medidas sociales y de salud pública. Las vacunas contra la COVID-19 pueden desempeñar un papel clave en la reducción de la mortalidad, de la morbilidad severa debida a la COVID-19 y de la propagación de SARS-CoV-2. A abril del 2021, más de 200 vacunas candidatas contra la COVID-19 se encuentran actualmente en fase clínica de desarrollo*, de las cuales nueve vacunas han sido recientemente autorizadas por agencias reguladoras para su uso en América Latina y el Caribe. Un total de 49 países y territorios de la Región han iniciado la vacunación†. Los ensayos clínicos llevados a cabo por los laboratorios productores de las vacunas autorizadas en la Región muestran un perfil favorable de seguridad y una eficacia entre el 70% y el 95% frente a casos sintomáticos de la enfermedad [2-4].

La evaluación de la efectividad de la vacuna en sus condiciones operativas de aplicación es fundamental para orientar las decisiones y evaluar el impacto del programa de inmunización en su conjunto. Los estudios post autorización (estudios en fase IV) son estudios observacionales que permiten responder a preguntas sobre la efectividad que no han sido respondidas en los ensayos clínicos tales como evaluar la efectividad de las vacunas cuando se aplica a grupos de vacunación, zonas geográficas o sub grupos de población diferentes a los utilizados en las fases de investigación clínica previas a la autorización. Los estudios de efectividad permiten evaluar la protección que confieren las vacunas para diferentes niveles

* <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

† https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp

de gravedad de la enfermedad, para diferentes intervalos entre las dosis, para la vacunación incompleta y para conocer la duración de la protección a largo plazo. Además, las evaluaciones de efectividad permiten entender los efectos de la vacuna para evitar infecciones, la modificación del cuadro clínico, produciendo cuadros de menor gravedad, o la reducción de la transmisibilidad.

Este documento presenta un protocolo genérico para la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 basado en la estrategia de vigilancia centinela de infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) [5] y mediante las plataformas existentes en la Región como la Red para la vigilancia de enfermedad aguda grave (SARInet) y la Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza (REVELAC-i) [6,7].

Es importante señalar que, dado que los pacientes con la COVID-19 pueden presentar síntomas compatibles con infección por virus de influenza, los países podrán evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 y contra la influenza simultáneamente, utilizando la misma metodología descrita en el protocolo genérico REVELAC-i [8]. De igual manera, la OMS recomienda mantener la vigilancia de la influenza y monitorear SARS-CoV-2 utilizando los sistemas de vigilancia existentes [9].

Este documento ha sido desarrollado en línea con los protocolos desarrollados por la OMS [10,11] y pretende servir como guía a los países en la elaboración de sus protocolos nacionales y deberá ser adaptado y actualizado por los países participantes según sus objetivos, fuentes de información y las políticas y estrategias de vacunación contra la COVID-19 (grupos blanco de vacunación, tipo de vacuna utilizada, número de dosis, esquema de vacunación, etc.).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Estimar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en prevenir IRAG por SARS-CoV-2 (confirmado en laboratorio) en grupos blanco de vacunación que son hospitalizados en hospitales centinela en los países participantes de Latinoamérica y el Caribe.

2.2. Objetivos secundarios

- Estimar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 (total y por tipo de vacuna) en prevenir IRAG por SARS-CoV-2 (confirmado en laboratorio) en grupos blanco de vacunación que son hospitalizados en centros centinela. La efectividad de la vacuna se analizará por:
 - país participante, por sub región y para la Región de las Américas

- grupo de edad (según grupos blanco definidos para la vacunación)
 - sexo
 - grupos de riesgo
 - tiempo desde la vacunación
 - número de dosis de vacuna recibida
 - variante genética del virus
- Evaluar la efectividad de la vacuna en prevenir casos graves por SARS-CoV-2 (p. ej., ingreso en unidad de cuidado intensivo, mortalidad, etc.) en pacientes hospitalizados con IRAG en los centros centinela participantes.
 - Identificar factores que pudieran modificar la efectividad de la vacuna: edad, sexo, enfermedades crónicas, rol de la vacunación contra influenza, rol de medicación crónica, comportamientos de riesgo, etc.

Nota: Para los objetivos secundarios se precisará un tamaño muestral suficiente que permita la evaluación de la efectividad para las diferentes variables. El análisis agregado de los datos a nivel regional permitirá obtener estas estimaciones.

3. MÉTODOS

3.1. Diseño de la evaluación

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

Los datos aportados por cada hospital centinela podrán ser agregados para obtener estimaciones nacionales y regionales.

3.2. Población para la evaluación

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

3.3. Período de evaluación

La evaluación empieza en el momento que la vacuna contra la COVID-19 se administra en el país participante con una duración mínima de seis meses. Se realizarán análisis periódicos con los datos

recolectados para obtener estimaciones parciales. En caso de no haber una circulación comunitaria de virus de SARS-CoV-2 que limite el reclutamiento de casos, la evaluación podrá ser interrumpida.

3.4. Variable de resultado

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

3.5. Gravedad de la enfermedad

Además de la confirmación mediante RT-PCR, se medirá la efectividad de la vacuna frente a diferentes niveles de gravedad de la enfermedad de los casos hospitalizados. La OMS define en su guía para el manejo clínico de pacientes con la COVID-19 a un paciente grave por la COVID-19 como un adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía severa (fiebre, tos, disnea y taquipnea) además de uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto; distrés respiratorio grave; SpO₂ < 90% (sin aporte de oxígeno suplementario). El paciente crítico por la COVID-19 se define como la persona con síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, shock séptico o muerte [12].

Otras variables de resultado incluyen indicadores de gravedad de la enfermedad como la duración de la hospitalización, ingreso en unidad de cuidado intensivo, necesidad de ventilación asistida, y muerte durante la hospitalización. En análisis de sensibilidad (ver [apartado 3.20](#)) se utilizarán diferentes definiciones en base a criterios de gravedad recolectados en la información clínica del paciente para evaluar la efectividad de la vacuna contra casos graves de la COVID-19.

3.6. Definiciones

3.6.1. *Paciente hospitalizado*

Paciente hospitalizado con IRAG en alguno de los centros que forman parte de la red de hospitales centinela para la vigilancia de IRAG durante el período de evaluación. Se considera hospitalización a una estancia hospitalaria mínima de 24 horas.

3.6.2. *Paciente con IRAG*

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

- Historia de fiebre o medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$,

- Y con tos,
- Y con inicio de los síntomas en los últimos diez días,
- Y que requiera hospitalización

Nota: Esta definición de caso es propuesta por la OPS para la vigilancia de enfermedad respiratoria aguda grave por la influenza y por la COVID-19 [2, 13]. En caso de que los países utilicen definición de paciente IRAG diferente, se deberá documentar y notificar para considerarlo en el análisis regional de los datos agrupados.

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

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

No se consideran como casos los pacientes IRAG con un resultado positivo para SARS-CoV-2 previo al inicio de los síntomas.

Nota: Según la evidencia disponible actualmente, no se considerarán como casos los pacientes IRAG con un resultado positivo únicamente mediante test rápido de antígeno (ver [sección 3.10. Diagnóstico de laboratorio](#)).

3.6.4. Paciente con IRAG negativo para SARS-CoV-2 (controles)

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

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

En pacientes con un resultado RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 pero con alta sospecha clínica de la COVID-19 (p. ej., presencia de anosmia y/o ageusia), se considerará repetir la prueba diagnóstica (ver [sección 3.10.1](#)).

Nota: Según la evidencia disponible actualmente, no se considerarán controles los pacientes IRAG con un resultado negativo únicamente mediante test rápido de antígeno (ver [sección 3.10. Diagnóstico de laboratorio](#)).

Tanto para los casos como para los controles se les deberá haber tomado siempre una muestra respiratoria en los 10 días tras el inicio de los primeros síntomas.

3.6.5. Pacientes sin IRAG (controles adicionales)

De forma adicional, los centros participantes podrán considerar incluir además otro grupo control tal como controles hospitalarios admitidos por causas no-respiratorias o controles seleccionados en la comunidad. Contar con un grupo de controles adicional puede ser muy valioso para validar el diseño de casos y controles de prueba negativa en el ámbito hospitalario.

Además, la selección de controles entre pacientes que no presentan IRAG puede ser útil en situaciones de alta incidencia de SARS-CoV-2 donde se compromete el reclutamiento de suficientes controles en pacientes con IRAG con test negativo para SARS-CoV-2.

Sin embargo, incluir controles que no son representativos de la población donde emergen los casos puede introducir sesgos, ya que la cobertura de vacunación en esos grupos puede ser diferente. Se deberán tener en cuenta las posibles diferencias en la vacunación entre los controles y los casos, ya que podrían ser muy diferentes y podrían introducir sesgos alterando el estimado de la efectividad de la vacuna. Se recomienda que los controles no-IRAG seleccionados provengan de la misma fuente que los casos con niveles de exposición al virus y tengan la misma probabilidad de vacunación que los casos. El proceso de selección de esos controles se deberá documentar en el protocolo nacional.

3.7. Criterios de inclusión

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

- Cumple con la definición de caso de IRAG (ver [apartado 3.5.2.](#))
- Ha sido hospitalizado durante al menos 24 horas en alguno de los hospitales participantes
- El paciente es elegible para la vacunación
- La vacunación ha comenzado en el grupo o subgrupo al que pertenece el paciente (p. ej. rango de edad, zona geográfica, grupo profesional, etc.)
- Se le tomó muestra respiratoria en el marco de la vigilancia de IRAG
- Se tomó la muestra con un máximo de 10 días tras el inicio de síntomas

3.8. Criterios de exclusión

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

- Tiene una contraindicación para recibir la vacuna contra la COVID-19
- Tiene una contraindicación o dificultad para la toma de muestra respiratoria
- Ha tenido una hospitalización en los 14 días previos a su ingreso por IRAG, incluido los traslados hospitalarios
- El paciente ha iniciado síntomas después de haber sido hospitalizado
- No se puede determinar su estado de vacunación

Se documentarán los motivos de exclusión aplicados entre los pacientes con IRAG identificados.

En el [anexo 1](#) se presenta la ficha de verificación de elegibilidad de los pacientes con IRAG.

3.9. Búsqueda de pacientes con IRAG

Los pacientes con IRAG se identificarán entre los pacientes que se presenten en los hospitales participantes durante el período de la evaluación. Idealmente, el personal de vigilancia realizará una búsqueda activa diaria de pacientes admitidos con síntomas respiratorios en las varias unidades y servicios participantes para identificar los pacientes que cumplan con la definición de caso de IRAG y sean elegibles para la evaluación según los criterios de inclusión y exclusión ([anexo 1](#)).

El personal podrá revisar los registros de admisión del hospital (por ejemplo, códigos de admisión entre J00 a J22 de la CIE-10 correspondientes a enfermedades del aparato respiratorio, ver [anexo 2](#)) y consultar al personal clínico para identificar los pacientes con IRAG. También se podrá revisar el registro de laboratorio para identificar otros pacientes a los que se tomó una muestra respiratoria y no fueron identificados en los registros de admisión.

La búsqueda de casos puede realizarse de forma prospectiva en el momento de la admisión, o de forma retrospectiva una vez que se obtiene el resultado de la muestra respiratoria.

Solo se consideran para la evaluación los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (ver [sección 3.7.](#)) y no cumpla con ningún criterio de exclusión (ver [sección 3.8](#)). A todos los pacientes incluidos se les deberá tomar una muestra en los 10 días tras el inicio de los primeros síntomas y se les realizará una prueba RT-PCR en el momento de la admisión para identificar SARS-CoV-2. Si el paciente IRAG tiene un resultado positivo (bien en el momento de la admisión o en los 14 días previos a la admisión), se le

considerará como caso. Si la prueba es negativa en el momento de la admisión (y no tenga un resultado positivo en los 14 días previos a la hospitalización), se le considerará como control.

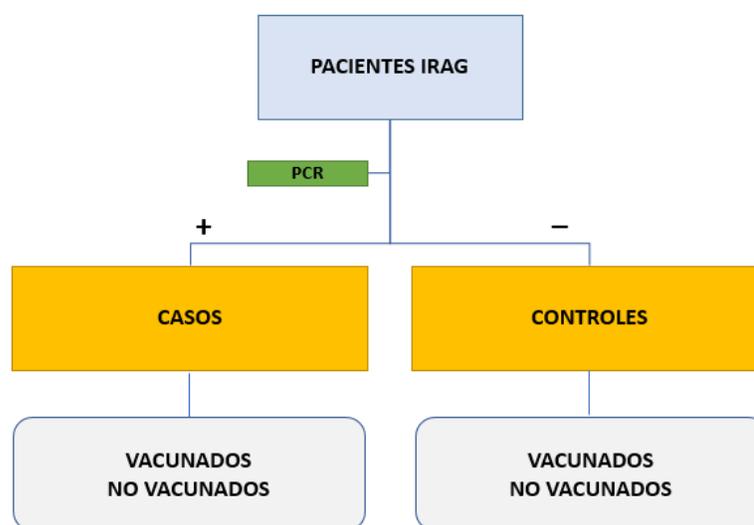
Los casos y controles serán emparejados por fecha de admisión y por centro centinela participante con el fin de minimizar los posibles sesgos relacionados con la exposición al virus y a la vacuna.

En el [anexo 3](#) se presenta un flujograma para la inclusión y categorización de los casos y controles según el protocolo REVELAC-COVID-19.

Tanto a los casos como a los controles se les recopilará -entre otras informaciones- el estado de vacunación contra la COVID-19 previo al inicio de los síntomas.

Las evaluaciones con diseño de prueba negativa (*test-negative design*) son ampliamente utilizadas para estimar la efectividad de las vacunas frente a la influenza y el rotavirus. Las ventajas de este tipo de diseño incluyen que tanto los casos como controles son atendidos en los mismos centros sanitarios, por lo que suelen provenir de las mismas zonas y comunidades, lo que permite minimizar los sesgos derivados de las diferencias en la comunidad en cuanto a la exposición al virus y acceso a la vacunación. Además, los casos y los controles son atendidos y se les realiza la misma prueba frente una misma presentación clínica (pacientes con IRAG) lo que reduce el efecto de confusión relacionado con el acceso a los sistemas de salud. para determinar La figura 1 muestra el diagrama de la evaluación con diseño de prueba negativa.

Figura 1. Diagrama de selección de casos y controles para la evaluación con diseño de prueba negativa.



Nota: Se incluirán en el estudio todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan ningún criterio de exclusión (ver [anexo 1](#)). En situaciones de alta incidencia con un número elevado de

pacientes con IRAG (transmisión comunitaria nivel 3 o 4) o en situaciones de falta de recursos humanos o de laboratorio para incluir a todos los pacientes con IRAG, los centros participantes podrán realizar una selección aleatoria de los pacientes (por ejemplo, selección aleatoria sistemática de un paciente cada cierto número de pacientes, o selección del primer paciente que es ingresado en el día, etc..). El país deberá definir la modalidad de selección de pacientes en caso de no poder realizar la inclusión exhaustiva de todos los casos IRAG presentados en el hospital o servicio centinela.

3.10. Diagnóstico de laboratorio

Personal sanitario cualificado realizará la toma de muestras respiratorias a los pacientes elegibles para la evaluación, respetando las normas de seguridad para la prevención y control de la infección (PCI) y las normas de bioseguridad contra la COVID-19 [14-16].

3.10.1. Tipo de muestras respiratorias

Las muestras de las vías respiratorias superiores son adecuadas para analizar infecciones en fase temprana, especialmente en casos asintomáticos o leves. Se ha demostrado que las pruebas en hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos combinados de un mismo paciente incrementan la sensibilidad para la detección de virus respiratorios y mejoran la fiabilidad del resultado. Se pueden combinar dos hisopados de una misma persona en un tubo de recogida de muestras, o se puede obtener un hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo combinado. Se aconseja tomar muestras de las vías respiratorias inferiores si las muestras se recogen en un momento posterior en el curso de la COVID-19 o en pacientes con resultado negativo en la muestra de las vías respiratorias superiores y firme sospecha clínica de la COVID-19 (p. ej., pacientes con anosmia y/o ageusia). Las muestras de las vías respiratorias inferiores incluyen el esputo (si se produce espontáneamente -no se recomienda el esputo inducido, ya que esto incrementa el riesgo de transmisión por aerosoles) o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con afección respiratoria más grave. Se debe proceder con cautela debido al alto riesgo de aerosolización; por lo tanto, se requiere un seguimiento estricto de los procedimientos de PCI durante la obtención de muestras. La indicación de un procedimiento invasivo debe ser evaluada por un médico.

3.10.2. Transporte de muestras

Las muestras destinadas a la detección de virus deben llegar al laboratorio lo antes posible después de su obtención. La correcta manipulación de las muestras durante el transporte y en el laboratorio es esencial.

Los hospitales o servicios participantes que no dispongan de un laboratorio para el diagnóstico mediante RT-PCR deberán asegurar el transporte adecuado de las muestras al laboratorio de referencia para su diagnóstico.

El transporte de muestras dentro de las fronteras nacionales debe realizarse de conformidad con la reglamentación nacional aplicable. El transporte internacional de muestras que puedan contener SARS-CoV-2 debe cumplir la Reglamentación Modelo de las Naciones Unidas, Sustancia Biológica, Categoría B (UN 3373), así como toda otra reglamentación aplicable en función del modo de transporte.

3.10.3. Prácticas de bioseguridad en el laboratorio

Las pruebas en muestras clínicas que puedan contener SARS-CoV-2 deben ser realizadas en laboratorios debidamente equipados por personal formado en los procedimientos técnicos y de seguridad pertinentes. Las directrices nacionales sobre bioseguridad en el laboratorio deben cumplirse en todas las circunstancias. La manipulación de muestras para pruebas moleculares mediante RT-PCR estándar requiere un nivel de bioseguridad (BSL) 2 o instalaciones equivalentes que utilicen una cámara de seguridad biológica o un dispositivo de contención primaria que esté recomendado para la manipulación de muestras antes de la inactivación.

3.10.4. Pruebas de detección de SARS-CoV-2

Las muestras de pacientes con IRAG deberán analizarse mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN), como la RT-PCR. Los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos deben tener como diana el genoma del SARS-CoV-2.

Los resultados de los exámenes diagnósticos deben ser interpretados correctamente en base a la sospecha clínica. En caso de alta sospecha clínica con un resultado negativo mediante RT-PCR, se repetirá la prueba valorando la toma de muestra de vías respiratorias inferiores.

Varios factores pueden dar lugar a un resultado negativo en una persona infectada, entre ellos los siguientes:

- La calidad deficiente de la muestra, si contiene muy poco material del paciente
- La muestra fue recogida en una fase tardía de la enfermedad, o fue obtenida de un compartimento corporal que no contenía el virus en ese momento
- La muestra no fue manipulada o enviada en las condiciones apropiadas
- Razones técnicas implícitas en la prueba, por ejemplo, inhibición de la PCR

- Mutación del virus: los cambios en el genoma del virus pueden reducir la sensibilidad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN)

Nota: Las pruebas de diagnóstico rápido basadas en la detección de antígenos no están actualmente recomendadas debido a que no cumplen con los requerimientos mínimos de sensibilidad $\geq 80\%$ y especificidad $\geq 97\%$ [17].

3.10.5. Pruebas de detección de virus de influenza y otros virus respiratorios

Según las recomendaciones de la OMS para la vigilancia de la influenza y el monitoreo de SARS-CoV-2 [9], y dentro del marco de la evaluación de efectividad de la vacuna contra la influenza que se lleva a cabo a través de REVELAC-i, se recomienda a los países participantes que realicen pruebas diagnósticas para la COVID-19, la influenza y otros virus respiratorios de las muestras tomadas en pacientes con IRAG. Si esto no fuera posible, entonces realizar prueba de diagnóstico para la influenza y otros virus respiratorios en las muestras respiratorias que han resultado negativas para SARS-CoV-2. Cada país participante deberá definir la estrategia de diagnóstico utilizada.

3.11. Secuenciación genómica

La efectividad de las vacunas puede verse alterada por la concordancia entre las cepas circulantes del virus y la vacuna. Las nuevas variantes del virus de SARS-CoV-2 pueden tener por lo tanto un impacto en la efectividad de las vacunas contra la COVID-19. La secuenciación genómica de las muestras positivas para SARS-CoV-2 permite identificar las variantes circulantes del virus y poder estudiar la efectividad de las vacunas frente a estas variantes [18, 19].

3.11.1. Selección de muestras para la secuenciación genómica

La secuenciación genómica se realizará sobre las muestras positivas para SARS-CoV-2 donde la secuenciación del virus sea técnicamente factible. Idealmente se realizará a todas las muestras positivas para SARS-CoV-2. Si esto no fuera posible, se realizará una selección aleatoria de un número determinado de muestras representativas independientemente del estado de vacunación, características del caso o presentación clínica. Los criterios de representatividad y las características virológicas de las muestras clínicas para su secuenciación genómica están descritos en el documento desarrollado por la OPS [20].

El número de muestras a seleccionar dependerá de la capacidad del laboratorio para realizar la secuenciación. Se determinará el número total de muestras que pueden ser procesadas por el laboratorio y se seleccionarán de forma aleatoria (muestreo simple o sistemático) asegurando la selección de

muestras entre los vacunados y no vacunados, para diferentes grupos de edad, ubicaciones geográficas, en diferentes períodos de tiempo y en casos con presentación clínica diferente. Se anotará la fracción de muestreo (proporción de muestras seleccionadas para la secuenciación sobre el total de muestras elegibles para realizar la secuenciación) con el fin de poder estimar la probabilidad de selección y aplicar los pesos de muestreo.

3.11.2. Características virológicas de las muestras clínicas

La buena calidad de la muestra y una alta carga de virus son cruciales para recuperar secuencias genómicas completas de alta calidad. Las muestras clínicas seleccionadas para la secuenciación deberán cumplir las siguientes características:

- Muestras con valores de Ct \leq 30;
- Muestras transportadas a través de una cadena de frío ininterrumpida y almacenadas a temperaturas ultra bajas (o a -20 °C si no se dispone de almacenamiento a temperaturas ultra bajas);
- Muestras que no han pasado por múltiples ciclos de congelación-descongelación.

3.11.3. Análisis de las muestras para su secuenciación

La secuenciación se realizará en los laboratorios designados en cada país con capacidad para realizar la secuenciación genómica. En caso de no disponer de la capacidad para la secuenciación, los centros participantes podrán facilitar el envío a laboratorios de referencia a través de la Red Regional para la Vigilancia Genómica de COVID-19[†].

3.11.4. Notificación de la secuenciación genómica

Las muestras secuenciadas deberán ser debidamente identificadas con un número o referencia que se incluirá en la ficha individualizada de caso, junto con el resto de información individual. Se incluirá en la ficha individualizada el resultado de la secuenciación genómica (clado, linaje o nombre de la variante). Además, la información sobre la secuencia genómica será compartida a través de la Iniciativa mundial para intercambiar datos sobre la influenza (GISAID) con el fin de contribuir a la vigilancia global de las variantes genéticas y estudiar la efectividad de las vacunas frente a éstas [21]. En caso de no poderse realizar la secuenciación genómica en la muestra seleccionada, se documentarán las causas.

[†] <https://www.paho.org/en/topics/influenza/covid-19-genomic-surveillance-regional-network>

3.12. Exposición (vacunación contra COVID-19)

3.12.1. Definición del estado de vacunación

Los períodos para definir los estados de vacunación serán definidos para cada tipo de vacuna según las informaciones y evidencia disponible. Para la mayoría de las vacunas, la protección comienza a los 14 días tras la administración de la primera y de la segunda dosis de la vacuna.

Una vacunación parcial se referirá a un individuo que haya recibido una sola dosis de la vacuna (en vacunas que requieren dos dosis) al menos 14 días antes del inicio de síntomas.

Una vacunación total se referirá a un individuo que haya recibido una dosis de la vacuna (para vacunas que requieren solo una dosis) o dos dosis (para vacunas que requieren dos dosis) al menos 14 días antes del inicio de síntomas.

Un individuo se considerará no vacunado si no ha recibido ninguna dosis de la vacuna o si recibió la vacuna tras el inicio de los síntomas.

Nota: La efectividad vacunal contra los diferentes tipos de vacunas se evaluará para una y dos dosis (si aplica), y para el tiempo transcurrido tras la fecha de vacunación. La clasificación de vacunado/no vacunado se realizará en función de la evidencia disponible sobre tiempo transcurrido entre la vacunación y la aparición de anticuerpos. Además, se realizarán análisis de sensibilidad para evaluar la efectividad para diferentes intervalos de vacunación. Para ello, es especialmente importante que se obtengan las fechas precisas de vacunación y la fecha del inicio de síntomas.

3.12.2. Verificación del estado de vacunación

Si disponibles, se podrán revisar los registros nominales de vacunación electrónicos nacionales o registros en papel como el registro diario o los libros de vacunación. En los países donde no exista registro nominal a nivel nacional, la verificación del estado de vacunación se realizará mediante la revisión de las tarjetas (carnets de vacunación) durante la hospitalización del paciente. Si esta verificación no es posible en ese momento, el personal de vigilancia puede revisar el expediente clínico o consultar al personal del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) para identificar al paciente en los registros del programa utilizando su nombre, fecha de nacimiento y datos de residencia. Sólo se consideran los estados de vacunación mediante prueba documentada (no verbal).

- Un individuo se considerará vacunado contra la COVID-19 si aporta una evidencia documentada de vacunación, tales como:

- tarjeta o carnet de vacunación con fecha de vacunación
- La ficha de vigilancia de IRAG del paciente afirma que está vacunado (utilizando como fuente la tarjeta de vacunación y no un reporte verbal)
- El paciente está registrado como vacunado en los registros nacionales de vacunación del PAI
- Un individuo será considerado como no vacunado contra la COVID-19 si:
 - El reporte de vigilancia de IRAG del paciente afirma que no está vacunado (basado en la tarjeta de vacunación donde no figura vacunación contra la COVID-19)
 - El paciente figura como no vacunado en los registros nacionales de vacunación del PAI
 - El paciente no tiene un registro de vacunación para la COVID-19 en su tarjeta de vacunación, pero su tarjeta sí incluye información de otras vacunas
- Un individuo será excluido si no se puede determinar su estado vacunal

Nota: Los países que utilicen otras fuentes o consideren otros factores para definir el estado de vacunación (por ejemplo, la ausencia de un registro de vacunación o la ausencia de una fecha de vacunación como “no vacunado”), lo tendrán que documentar y notificar al enviar los datos para que se tome en cuenta en el análisis regional de los datos agrupados.

3.13. Factores de confusión y modificadores del efecto

La medida de la efectividad de la vacuna puede verse afectada por factores de confusión o modificadores del efecto. Esto podría manifestarse a través de una distorsión del efecto observado respecto al efecto real, debido a una desigual distribución de una variable extraña en los grupos estudiados (efecto de confusión). También es posible la obtención de un efecto no esperado, aunque real, producto de la interrelación simultánea de dos o más factores participantes en el efecto estudiado (modificación del efecto o interacción). Los países deberán definir y evaluar los potenciales factores de confusión o modificadores del efecto que pueden alterar la evaluación de la efectividad.

A continuación, se presenta una lista de potenciales factores de confusión o modificadores del efecto:

- Edad y sexo
- Condiciones preexistentes: asma, inmunodeficiencia, VIH y trasplante de órgano, cáncer, diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad pulmonar y obesidad

- Otras condiciones: anemia, asplenia, demencia, enfermedad hepática, enfermedad neuromuscular, enfermedad renal, enfermedad reumática, ictus, tuberculosis, etc.
- Gravedad de la condición preexistente: número de visitas médicas y hospitalizaciones por la condición preexistente
- Uso de medicación previa a la vacunación, a la enfermedad y a la hospitalización
- Tabaquismo
- Uso de antivirales
- Personal sanitario y otras profesiones de riesgo
- Vacunación contra la influenza y el neumococo
- Infección por la influenza y otros virus respiratorios
- Residencia en centros de larga estancia (por ejemplo, residencias, asilos, prisiones)
- Nivel de educación
- Etnia o raza
- Fragilidad y pertenencia a minorías o grupos desfavorecidos
- Conductas de riesgo: uso de mascarilla, higiene de manos, distancia social y percepción de la pandemia
- Infección previa por SARS-CoV-2 (confirmada por laboratorio o mediante criterio clínico)

3.14. Información a recolectar

Para cada paciente con IRAG incluido en la evaluación, se recolectará información de las características del paciente, datos clínicos, datos de laboratorio y antecedentes de vacunación basándose en las variables de las fichas nacionales de vigilancia de IRAG. La lista detallada de las variables a recolectar se presenta en [anexo 4](#).

Características del paciente

- Edad
- Sexo
- Tabaquismo
- Embarazo
- Trabajador de salud
- Ocupación
- Nivel de educación

- Residencia en centros de larga estancia (por ejemplo, residencias, asilos, prisiones)
- Fragilidad y pertenencia a minorías o grupos desfavorecidos
- Etnia o raza
- Conductas de riesgo: rechazo a las medidas de prevención (uso de mascarilla, higiene de manos, distancia social, percepción de la pandemia, etc.)

Información clínica

- Signos y síntomas
- Fecha de inicio de síntomas
- Fechas de ingreso y de egreso (para el cálculo de la duración de hospitalización)
- Hospitalización en cuidado intensivo
- Utilización de oxígeno
- Respiración asistida
- Condición al egreso: fallecido/vivo
- Condiciones preexistentes: asma, inmunodeficiencia, VIH y trasplante de órgano, cáncer, diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad pulmonar y obesidad
- Otras condiciones (opcionales): anemia, asplenia, demencia, enfermedad hepática, enfermedad neuromuscular, enfermedad renal, enfermedad reumática, ictus, tuberculosis, etc.
- Gravedad de las condiciones preexistentes (número de visitas médicas y hospitalizaciones en los últimos 12 meses)

Datos de laboratorio

- Tipo de muestra (nasofaríngea, orofaríngea, esputo, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar)
- Fecha de toma de muestra
- Resultado de RT-PCR para la COVID-19
- Secuencia genómica (si realizada)
- Resultado de RT-PCR para la influenza, tipo de virus, subtipo de influenza A, linaje de influenza B
- Resultado de RT-PCR para otros coronavirus y otros virus respiratorios

Vacunación contra la COVID-19

- Vacunación contra la COVID-19
- Vacuna (marca) utilizada contra la COVID-19 para cada dosis
- Número de dosis
- Fecha de vacunación para cada dosis

- Fuente de información usada en la determinación del estado vacunal (ficha de vigilancia, expediente clínico, registro nominal de vacunación, carnet de vacunación, otros documentos o registros del PAI)

Vacunación contra la influenza, el neumococo y el uso de antivirales

- Vacunación contra la influenza
- Tipo de vacuna contra la influenza utilizada: tipo y marca
- Fecha de vacunación contra la influenza
- Vacunación contra el neumococo
- Tipo de vacuna contra el neumococo utilizada (vacuna polisacárida 23-valente y vacuna conjugada 7/10/13-valente)
- Fecha de vacunación contra el neumococo
- Fuente de información usada en la determinación del estado vacunal para la influenza y para el neumococo
- Tratamiento antiviral: fármaco y dosis recibida
- Fecha de administración del tratamiento antiviral (fecha inicio y fecha fin).

Las siguientes variables se consideran críticas para la estimación de la efectividad y deberán ser recolectadas de forma completa y obligatoria para todos los pacientes incluidos. Los pacientes sin información para al menos una de esas variables se excluirán del análisis:

- País
- Hospital o servicio
- Edad
- Sexo
- Embarazo y semana de gestación
- Presencia de condiciones preexistentes
- Fecha de inicio de síntomas
- Fecha de ingreso hospitalario
- Fecha de egreso (alta o fallecimiento)
- Fecha de toma de muestra
- Tipo de muestra recolectada
- Resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2
- Resultado de RT-PCR para la influenza
- Vacunación contra la COVID-19

- Número de dosis recibidas
- Tipo de vacuna recibida (primera dosis)
- Tipo de vacuna recibida (segunda dosis)
- Fecha de vacunación contra la COVID-19 (primera dosis)
- Fecha de vacunación contra la COVID-19 (segunda dosis)
- Fuentes de información para verificar el estado de vacunación contra la COVID-19
- Vacunación contra la influenza recibida en temporada actual
- Fecha de vacunación contra la influenza en temporada actual
- Vacunación con la segunda dosis contra la influenza (si aplica)
- Fecha de vacunación de la segunda dosis (si aplica)
- Fuentes de información para verificar el estado de vacunación para la influenza

3.15. Tamaño muestral

El tamaño mínimo de la muestra deberá estimarse para cada país teniendo en cuenta una serie de factores, como la proporción de la población vacunada (cobertura), la efectividad vacunal esperada y la precisión deseada de las estimaciones de la y la razón caso-control. El tamaño mínimo de la muestra puede calcularse siguiendo la metodología descrita por Robert T. O'Neill [22].

El tamaño de la muestra deberá ser ajustado en base a la tasa esperada de participación en la evaluación, las estratificaciones y las exclusiones que pudieran realizarse en los diferentes análisis de sensibilidad. En caso de que existan varios tipos de vacunas, el tamaño de la muestra deberá ser calculado para cada tipo de vacuna de forma separada.

Las siguientes estimaciones del tamaño de la muestra se centran en la precisión de la estimación de la efectividad vacunal esperada entre el 50% y el 90% con una precisión del $\pm 10\%$, para una cobertura de vacunación en la población entre el 30% y el 90% y una razón caso-control de 1:1 y un error tipo I (α) de 0.05 (tabla 1).

Nota: Para el cálculo de tamaño muestral se ha considerado una precisión de $\pm 10\%$, ya que una precisión superior de la estimación resulta en tamaños de muestra mayores pudiendo comprometer la realización del estudio. Sin embargo, estos cálculos pueden ajustarse en función de las capacidades y los recursos locales. Utilizar precisiones inferiores dará lugar a un menor tamaño de la muestra requerida con una menor certeza en la interpretación de la estimación de la EV, y hará que los análisis secundarios que utilizan un subconjunto de la muestra sean más difíciles.

Aumentar el número de controles por cada caso aumentaría la potencia del estudio, sin embargo, se ha considerado una razón caso-control de 1:1 ya que se anticipa un número limitado de controles (pacientes con IRAG con test negativo para SARS-CoV-2) dada la alta incidencia de la COVID-19 y la baja incidencia de la influenza y otros virus respiratorios.

Una herramienta para el cálculo del tamaño muestral está disponible en línea:
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement_tool-2021.1

Tabla 1. Tamaño mínimo de muestra asumiendo una efectividad entre 50-90%, una precisión $\pm 10\%$, cobertura de vacunación entre 30%-90%, una razón caso-control 1:1 y error tipo I (α) de 0.05

Efectividad de la vacuna	Cobertura de vacunación	Número de casos	Número de controles
50%	0,3	1.133	1.133
	0,4	925	925
	0,5	828	828
	0,6	803	803
	0,7	855	855
	0,8	1.047	1.047
	0,9	1.736	1.736
60%	0,3	801	801
	0,4	639	639
	0,5	559	559
	0,6	530	530
	0,7	550	550
	0,8	658	658
	0,9	1.066	1.066
70%	0,3	526	526
	0,4	408	408
	0,5	346	346
	0,6	317	317
	0,7	319	319
	0,8	369	369
	0,9	580	580
80%	0,3	308	308
	0,4	229	229
	0,5	186	186
	0,6	163	163
	0,7	156	156
	0,8	171	171
	0,9	257	257
90%	0,3	150	150
	0,4	106	106
	0,5	80	80
	0,6	65	65
	0,7	56	56
	0,8	56	56
	0,9	75	75

3.16. Recopilación e integración de datos

La fuente primaria de información para la evaluación serán los datos obtenidos a través de los centros centinela que participan en la vigilancia de IRAG. Cada paciente se identificará con un identificador único que identificará el país, el hospital y el propio paciente. Para cada paciente se recolectará información mediante un cuestionario en formato de papel (fichas de vigilancia de IRAG), en formato electrónico (bases de datos de vigilancia a nivel local o nacional) o a través de una plataforma digital (sistema nacional en línea). En el [anexo 4](#) se describen las variables a recolectar. Los antecedentes de vacunación se completarán, si fuera necesario, a través de registros o documentos del PAI (ver verificación del estado de vacunación en [apartado 3.10.2](#)). Si los datos de laboratorio no se incorporan de manera sistemática a las fichas, se recuperarán a partir de las bases de datos correspondientes.

Los datos de los diferentes hospitales y servicios que participan en la evaluación serán verificados y validados por los servicios o unidades encargadas de la evaluación (por ejemplo, el servicio de epidemiología). Los datos se ingresarán a través de una plataforma en línea disponible para los países mediante la digitación de la información a partir de fichas en papel o a través de la carga de ficheros digitales existentes.

3.17. Gestor de datos

Los datos se agregarán a través de un paquete de importación y gestión de datos en línea que incluye una plataforma para digitar información de fichas en papel a través del sistema en línea PAHO-Flu[§] o para importar datos a partir de sistemas de información digital existentes. El país definirá el método más adecuado y el equipo regional proveerá la asistencia técnica necesaria para adaptar el gestor a los sistemas existentes.

Se proponen entonces dos alternativas al intercambio de información entre el nivel nacional y el nivel regional:

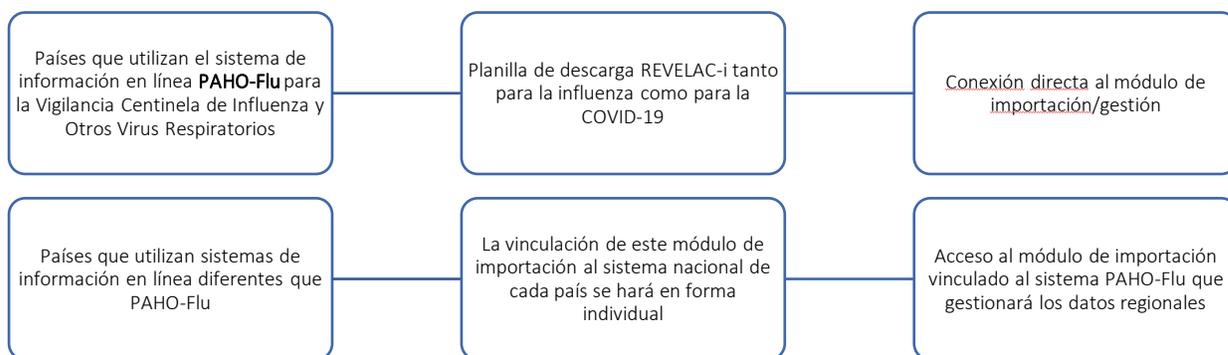
1. Países que utilizan el sistema de información en línea PAHO-Flu para la Vigilancia Centinela de Influenza y Otros Virus Respiratorios

[§] <https://vigilanciaflu.paho.org/Account/Login?ReturnUrl=%2F>

- a. Tendrán disponible la planilla de descarga REVELAC-i tanto para la influenza como para la COVID-19, que contendrá los datos ingresados a PAHO-Flu para la vigilancia centinela codificados según indica el protocolo.
 - b. Esta planilla y el sistema PAHO-Flu estarán directamente conectados al módulo de importación y gestión de datos REVELAC-i para la influenza y la COVID-19.
2. Países que utilizan sistemas de información en línea diferente que PAHO-Flu para la Vigilancia Centinela de Influenza y Otros Virus Respiratorios:
- a. Tendrán acceso a un módulo de importación vinculado al Sistema PAHO-Flu que gestionará los datos regionales. La vinculación de este módulo de importación al sistema nacional de cada país se hará en forma individual y tomará la información de la plataforma de vigilancia nacional que deba recodificarse para alimentar la planilla de datos REVELAC-i tanto para la influenza como para la COVID-19, según el diccionario de variables del protocolo.

El módulo de importación y gestión de datos englobará la información recolectada y compartida disponible para la revisión del nivel regional. El diagrama 1 resume el flujo de la recolección y agregación de los datos.

Diagrama 1. Flujo de la recolección y gestión de los datos para la evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19.



3.18. Monitoreo de la calidad de los datos

Durante el proceso de recopilación de datos, el equipo nacional será responsable del monitoreo de su verificación, completitud y calidad. Los equipos nacionales organizarán las actividades de fortalecimiento de la vigilancia necesarias. Las estrategias dependerán de cada país y podrán incluir:

- Promover la búsqueda activa de casos de IRAG, favoreciendo la revisión diaria de registros de ingresos, envíos de muestras al laboratorio de referencia y visitas a los servicios de hospitalización para detectar nuevos casos de IRAG con el apoyo del personal médico (*screening*).
- Sensibilizar al personal de vigilancia a la importancia de la completitud y calidad de las variables críticas en las fichas de vigilancia a través de entrenamientos, visitas de supervisión, monitoreo periódico y retroalimentación.
- Promover la revisión diaria por el personal de vigilancia, de las fichas para identificar errores o información faltante en las fichas y recuperarla durante la hospitalización del paciente.
- Promover la revisión de la tarjeta de vacunación durante la hospitalización para la obtención oportuna y precisa del estado vacunal. Debe priorizarse este escenario en países que no cuentan con registros nominales nacionales.
- Establecer mecanismos claros y oportunos para el enlace entre el personal de vigilancia y el PAI para recuperar los antecedentes de vacunación.
- Facilitar el intercambio de información entre los ministerios de salud, las oficinas de los países de la OPS y la oficina regional de la OPS para realizar un análisis conjunto y obtener estimaciones regionales.
- Las otras estrategias se podrán documentar en los protocolos nacionales.

3.19. Análisis de datos

El análisis de los datos se realizará a nivel nacional con los datos obtenidos de los centros centinela participantes en la evaluación. Si fuera necesario, el equipo regional de la OPS ofrecerá apoyo técnico para el análisis nacional de los datos. Se podrá realizar un análisis conjunto (*pooled analysis*) entre los países participantes de la Región para obtener estimaciones regionales (ver [apartado 3.21. Análisis agrupado](#)). También se considerará la posibilidad de contribuir a un análisis conjunto con otras regiones de la OMS.

3.19.1. Depuración de datos previo al análisis

El equipo nacional revisará los datos para detectar posibles errores, incongruencias o datos faltantes y asegurará la calidad y completitud de los datos recolectados. Si fuera necesario, se recuperarán datos faltantes y se realizarán las correcciones necesarias, así como documentar cualquier información que ayude en la interpretación de los resultados. Se documentará cualquier cambio efectuado en los datos y

se almacenará de manera separada de la base de datos original (datos crudos). También se documentarán las recodificaciones realizadas.

3.19.2. Selección de pacientes para el análisis

El equipo regional verificará que los pacientes incluidos en la evaluación cumplan con los criterios de inclusión (si no, se descartarán) y excluirán aquellos que cumplan con los criterios de exclusión (ver [apartado 3.6](#) y [3.7](#) y [anexo 1](#)). Adicionalmente, se excluirán los controles con inicio de síntomas antes del primer caso de la COVID-19 confirmado, y 2 semanas después del último caso de la COVID-19 confirmado en cada país.

3.19.3. Análisis descriptivo

Se describirán los casos y controles según sus características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y los antecedentes de vacunación contra la COVID-19. En el [anexo 5](#) se presenta un ejemplo de una tabla descriptiva para casos y controles.

3.19.4. Medición del efecto (efectividad vacunal)

Se calculará la efectividad de la vacuna como $1 - \text{la razón de momios o odds ratio (OR) de vacunación en casos versus controles}$, con un intervalo de confianza de 95% alrededor de la estimación [IC95%]. Un $OR=1$ indica que no hay asociación entre la exposición (vacunación) y el resultado (confirmación por laboratorio de COVID-19). Un $OR<1$ indica que la vacunación es factor potencial de protección, observando que el intervalo de confianza alrededor del OR ayuda a su interpretación. Para la vacunación como factor preventivo, la efectividad vacunal puede calcularse mediante la fórmula 1. Se calculará un intervalo de confianza del 95% alrededor de la estimación puntual.

Fórmula 1. Cálculo de la efectividad vacunal (EV)

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

Se calculará la efectividad vacunal para la vacunación completa y para la vacunación parcial, así como la efectividad vacunal estimada por días y semanas tras la administración de cada dosis, para cada una de las vacunas que se administran en cada país (si el tamaño muestral lo permite).

Se llevará a cabo un análisis univariable para medir la efectividad vacunal frente a casos de la COVID-19 confirmado por el laboratorio. A continuación, se realizará un análisis estratificado para identificar los posibles factores de confusión y modificadores del efecto. Por último, el análisis multivariable

proporcionará una estimación ajustada por los factores de confusión y modificación del efecto identificados a través del análisis estratificado.

3.19.5. Análisis univariable

Se medirá la asociación (OR) entre las características y el estado vacunal contra la COVID-19 para los casos y controles mediante pruebas de Chi-cuadrado, exacta de Fisher, prueba-t o prueba Mann-Whitney (según el tipo de variable y su distribución).

3.19.6. Análisis estratificado

Se examinará la presencia de modificadores de efecto y de factores de confusión (ver [apartado 3.11](#)) mediante el análisis estratificado. Se evaluará la modificación de efecto comparando la OR en los estratos de la variable. Si las OR en cada estrato difieren de manera estadísticamente significativa (mediante la prueba de homogeneidad), se considerará la variable como potencial modificador de efecto.

Cuando se descarte la modificación de efecto, se evaluará la presencia de confusión comprobando si los potenciales factores de confusión están asociados a la vez con la vacunación y con la enfermedad, y comparando las OR cruda o ajustada (Mantel-Haenszel) para cada factor. Si la diferencia relativa entre la estimación cruda y ajustada supera el 20%, se presentará la OR ajustada.

3.19.7. Análisis multivariable

En estudios de casos y controles se utiliza un modelo estadístico de regresión logística que permite controlar por factores de confusión y examinar múltiples interacciones entre los factores. Antes de realizar el análisis multivariable, se definirá la estrategia para incluir las variables en el modelo. De forma general, el modelo de análisis multivariable se ajustará por las variables que se han identificado como potenciales factores de confusión en el análisis estratificado, además de considerar otras variables relevantes con interacciones (edad, sexo, condiciones preexistentes, etc.). En el [anexo 6](#) se presenta un ejemplo de tabla para efectividad vacunal ajustada por covariables.

3.20. Análisis de sensibilidad

Se realizarán diferentes análisis de sensibilidad para estimar la efectividad vacunal frente a la COVID-19:

- Para diferentes intervalos (número de días) entre inicio de síntomas y la toma de muestra, inicio de síntomas y hospitalización, fecha de vacunación e inicio de síntomas
- Para diferentes criterios y definiciones de gravedad de la enfermedad

- Excluyendo los controles (pacientes con IRAG y test negativo para SARS-Cov-2) que hayan tenido una infección previa por SARS-CoV-2 (confirmada por RT-PCR, por serología ELISA, por test rápido o por criterio clínico)

3.21. Análisis agrupado (*pooled analysis*)

Para obtener estimaciones robustas de la efectividad vacunal se precisa un adecuado tamaño muestral que se puede ver comprometido en la estratificación para la estimación de efectividad vacunal en subgrupos importantes. Mediante la agrupación de datos obtenidos de diferentes evaluaciones de efectividad vacunal se obtiene un tamaño muestral más grande que permite realizar estimaciones estratificadas por subgrupos y obtener estimaciones más precisas. La agrupación de datos puede hacerse a través de un meta-análisis de las estimaciones de la efectividad vacunal reportadas, o a través de la agrupación de los datos individuales (*pooled analysis*). En cualquiera de los casos, la agrupación de datos presenta varios desafíos que deben ser considerados. Las evaluaciones que se agrupan deben medir el mismo resultado, para el mismo producto vacunal, en el mismo tipo de lugar de captura de casos (por ejemplo, hospital frente a clínica ambulatoria) y debe utilizar la misma técnica diagnóstica. Las evaluaciones agrupadas deben ser suficientemente similares en cuanto a las definiciones de los casos, los criterios de exclusión y las definiciones del estado de vacunación, así como tener un acceso comparable a la vacunación y a la atención sanitaria para la enfermedad COVID-19.

3.22. Difusión de los resultados

Se revisarán los resultados preliminares con los equipos nacionales para su validación y aprobación. Los países realizarán un informe nacional. El equipo regional elaborará un informe regional en nombre del grupo de trabajo para la evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19, que será revisado y aprobado por los equipos nacionales. Se compartirá el informe final con las autoridades de salud y con las organizaciones de salud pública colaboradoras en la Región. El equipo regional acompañará a los países que deseen elaborar manuscritos o informes nacionales. El coordinador nacional en ese caso, liderará la redacción del manuscrito como autor principal.

Adicionalmente, se proveerá retroalimentación a nivel nacional según estrategias que definirá cada país, por ej. reuniones informativas al personal que participó en la evaluación. Es posible que el equipo regional presente los resultados regionales en conferencias científicas de salud pública. Esta presentación será sujeta a autorizaciones por parte de los países similares a la publicación previo a la participación.

Finalmente, tras aprobación de los países, los resultados podrán ser compartidos con organismos, instituciones y comités relevantes para contribuir a evaluaciones globales.

4. ASPECTOS LOGÍSTICOS

4.1. Coordinación

La coordinación de la evaluación se llevará a cabo mediante un equipo nacional multidisciplinar e interinstitucional (por ejemplo, el equipo conformado dentro del marco de la red REVELAC-i) y serán responsables de la planificación, implementación y seguimiento de la evaluación a nivel nacional. Estos equipos incluyen técnicos de vigilancia de la influenza, programas de inmunizaciones, laboratorios de referencia para la COVID-19 y la influenza, así como los puntos focales para inmunizaciones y para la vigilancia de la COVID-19 e influenza de las oficinas locales de la OPS. Para facilitar la organización de las actividades, el mismo equipo multidisciplinario podrá designar un responsable/coordinador principal. Cada equipo nacional elaborará un plan de trabajo y definirá los papeles y responsabilidades de los integrantes del equipo y las necesidades de recursos humanos. Este organigrama se podrá anexar al protocolo nacional. Por otro lado, los coordinadores nacionales enviarán cartas a las direcciones de los hospitales participantes para promover y facilitar su participación, incluyendo el protocolo nacional. En cada hospital o servicio participante en la evaluación, un investigador será el responsable de la recopilación de datos y reporte a las unidades de vigilancia.

El equipo regional de la OPS proveerá asistencia técnica durante el desarrollo del proyecto en los países. El coordinador regional del proyecto actualizará el protocolo genérico en base a las revisiones de los equipos nacionales, y elaborará las herramientas necesarias para la recopilación de datos con apoyo del equipo de sistemas de información. También facilitará la agregación de los datos de los países participantes y realizará un análisis regional preliminar en cuanto se logre un tamaño de muestra suficiente. El análisis final se hará una vez entregados todos los datos y una vez finalizado el período de la evaluación. El equipo regional podrá coordinar reuniones de retroalimentación con los equipos nacionales (para el nivel nacional, regional o local que participó en la evaluación, incluyendo personal de los hospitales, PAI y laboratorios) según lo defina cada país.

4.2. Capacitación

Dado que esta evaluación está basada en la estrategia de vigilancia centinela de IRAG, el proyecto promoverá que los equipos nacionales organicen capacitaciones dirigidas al personal de vigilancia de IRAG

y del PAI, enfatizando la importancia de la calidad y de la completitud de los datos, incluso los antecedentes de vacunación. Los equipos nacionales podrán solicitar apoyo o material al equipo regional si fuera necesario en cualquier fase de la evaluación.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

5.1. Cumplimiento con los requerimientos éticos

Esta evaluación es observacional y basada en datos recolectados en el marco de la vigilancia para la evaluación del programa de inmunización contra la COVID-19. Las autoridades y comités de ética de cada país definirán las aprobaciones necesarias previas a la realización de la evaluación. La participación en la evaluación se enmarca en la vigilancia de rutina de la enfermedad por la COVID-19 y no interferirá con el curso usual de la entrega de vacunas a las poblaciones blanco ni con el manejo clínico rutinario de los pacientes con IRAG.

Si fuera preciso, los países participantes presentarán los protocolos nacionales a los comités de ética pertinentes, siguiendo las normas locales, y cumplirán los requisitos de los comités correspondientes. Los comités nacionales de ética especificarán si se requiere el consentimiento de los participantes.

La evaluación se realizará de acuerdo con los requerimientos éticos aplicables en cada país, incluyendo los requerimientos sujetos a privacidad, confidencialidad y las guías de principios de la Declaración de Helsinki [23].

5.2. Confidencialidad de los datos

Únicamente el personal de vigilancia tendrá acceso a los identificadores personales de los pacientes (identificación, nombre, número de archivo médico, detalles de contacto). Todos los datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio relacionados con cada paciente al igual que las muestras recolectadas serán registradas en la base de datos de la evaluación sin identificadores personales y usando códigos únicos propios del proyecto.

5.3. Beneficios indirectos para participantes en la evaluación

La evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 contribuirá a fortalecer la vigilancia de IRAG, la calidad y completitud de los datos de vigilancia de la COVID-19 e influenza y reforzará la conciencia sobre los beneficios de la vacunación. Por otro lado, la evidencia generada podría contribuir indirectamente a la salud de las poblaciones involucradas.

6. REQUISITOS DE PARTICIPACIÓN

Los países que soliciten participar en la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 deberán cumplir una serie de requisitos:

6.1. Requisitos de entrada

a) Desempeño y calidad de la vigilancia de IRAG

- Completitud de las variables de la ficha de vigilancia de IRAG, definidas como críticas para la evaluación de las vacunas contra la influenza y la COVID-19: edad, sexo, fecha de inicio de síntomas, fecha de toma de muestra, estado de la vacunación contra la influenza en la temporada actual, fecha de vacunación, número de dosis de vacuna contra la influenza en niños de primera vacunación (y fecha de última dosis), padecimiento de condiciones preexistentes, tratamiento antiviral y fecha de administración del mismo, resultado de RT-PCR
- Tamaño de muestra potencial para la evaluación: número de casos de IRAG en los grupos blanco, con muestra respiratoria tomada y resultado de PCR, según revisión de datos de vigilancia de los 2 últimos años.
- En los hospitales considerados para participar:
 - el cumplimiento de los indicadores estandarizados de desempeño de la vigilancia según el anexo 7 de la Guía operativa para la vigilancia centinela de la infección respiratoria aguda grave (IRAG). Organización Panamericana de la Salud. Septiembre 2014 [5]
 - Aplicación adecuada de la definición de caso de IRAG (evitar hospitales donde el criterio clínico interviene en reporte o toma de muestra en un paciente), según apreciación del equipo de vigilancia o basado en evidencia si existe.
 - Toma de muestra sistemática en pacientes con IRAG, sin priorización entre grupos de edad o de riesgo.

b) Capacidad de laboratorio

- Disponibilidad de técnicas RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2 y el virus de influenza.
- Reporte del tipo/subtipo de virus de influenza y la variante genética de SARS-CoV-2.
- Disponibilidad de información sobre cepas circulantes: Secuenciación a nivel nacional o envío a CDC.

- c) Disponibilidad de información de calidad sobre estado de vacunación:
 - Existencia de un registro nominal nacional con identificación única de personas.
 - En caso de no disponer de registro nominal digital, documentación individual sobre la vacunación, en los grupos blanco de vacunación: tarjetas de vacunación, registro nominal en papel, otro.
 - Idealmente evidencia de la validación de las fuentes de información (por ej. evaluación del estatus de “no vacunado”).
- d) Información sobre las coberturas de vacunación en los grupos blanco
- e) Sostenibilidad de la evaluación de la efectividad
 - Existencia de recursos propios (incluso recurso humano) para asegurar una evaluación sistemática de la efectividad de la vacuna.
 - Si la evaluación requiere apoyo puntual, una estimación del costo para completar los datos necesarios.
- f) Seguimiento a los requerimientos éticos para la evaluación de la efectividad en el país.

6.2. Requisitos de funcionamiento

- a) Designación de un punto focal oficial para el proyecto y conformación de un equipo nacional multidisciplinario (PAI, vigilancia de influenza, NIC, responsables de los sistemas de información correspondientes).
- b) Adaptación del protocolo genérico y ajustes a fichas/registros para asegurar la recopilación de las variables críticas para el análisis de la efectividad.
- c) Disponibilidad del punto focal para dar seguimiento a los avances y proveer retroalimentación al equipo nacional y regional de coordinación (OPS-CDC).
- d) Oportunidad en el envío de los datos al gestor de datos REVELAC-i (o a través de la plataforma dedicada a ese fin).
- e) Disponibilidad de unidades de análisis.
- f) Participación del equipo nacional en la validación e interpretación de los resultados de la evaluación de la efectividad.
- g) Retroalimentación a los equipos de los hospitales centinela a través de reuniones, visitas o llamadas. También se puede realizar a través de los boletines de vigilancia epidemiológica.

6.3. Requisitos de permanencia

- a) El país analiza los datos nacionales del caso-control hospitalario para su validación, estimación de efectividad, interpretación y disseminación.
- b) Se recopila información complementaria necesaria para la interpretación de los resultados (por ejemplo, la estrategia y cronología de la introducción de la vacunación, flujograma de casos de IRAG captados en la vigilancia versus sujetos enrolados en la evaluación, etc.)
- c) El país logra estimaciones de efectividad “reportables” (por ej. intervalos de confianza para la efectividad que no excedan el 100%) o contribuye al menos el 8-10% del tamaño de muestra regional.
- d) Se realizan actividades de validación/supervisión de la calidad del dato de vacunación para garantizar la validez interna de las estimaciones de efectividad.
- e) Existen mecanismos establecidos para la disseminación de información:
 - Retroalimentación a los equipos nacionales
 - Información dirigida a técnicos y públicos específicos

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO

Las actividades del proyecto se desarrollarán según el plan de trabajo establecido en cada país. Se proponen las siguientes etapas para la implementación de la evaluación:

Período	Actividades
Marzo a abril del 2021	<ul style="list-style-type: none">• Revisión y desarrollo del protocolo nacional• Conformación del equipo nacional• Dotación de recursos y capacitación
Mayo a diciembre del 2021	<ul style="list-style-type: none">• Implementación y recopilación de datos• Monitoreo y verificación de calidad de los datos• Análisis periódicos de los datos reportados
Enero a febrero del 2022	<ul style="list-style-type: none">• Finalización de las estimaciones con los equipos nacionales• Elaboración de informes y retroalimentación• Presentación y difusión de los resultados

8. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Este proyecto se basa en los recursos existentes de los países participantes, con apoyo financiero ocasional de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS o a través de acuerdos cooperativos con la

División de Influenza de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Este apoyo podrá incluir material para la vigilancia centinela, de laboratorio, apoyo técnico o capacitación de sus equipos, costos de trabajo de campo para verificación del estado vacunal de los sujetos de la evaluación y recursos humanos para la integración de los datos de vigilancia y de inmunizaciones, además del análisis de los datos.

9. REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Polack FP et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. December 31, 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>
3. Meryn Voysey et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. December 8, 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
4. Denis Y Logunov et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. February 2, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext)
5. Organización Panamericana de la Salud. Guía operativa para la vigilancia centinela de la infección respiratoria aguda grave (IRAG). Septiembre 2014. <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2015/10/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
6. Organización Panamericana de la Salud. Red de infecciones respiratorias agudas graves. SARINET. <https://www.sarinet.org/>
7. Organización Panamericana de la Salud. Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza, (REVELAC-i). <https://www.paho.org/revelac-i/>
8. Protocolo genérico para la evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza estacional en América Latina y el Caribe. REVELAC-i. Abril 2018. <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2020/08/Protocolo-REVELAC-i-June-2018.pdf>
9. World Health Organization. Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic. [https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic](https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic)

10. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalised SARI patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Generic WHO/Euro protocol (under development). <https://www.who.int/tools/covid-19-vaccine-introduction-toolkit#Evaluation%20of%20COVID-19%20vaccine%20introduction>
11. World Health Organization. Interim guidance: Evaluation of COVID-19 Vaccine Effectiveness. Interim Guidance. 17 March 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1
12. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. May 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
13. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos para la vigilancia COVID-19 - 16 de diciembre de 2020. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia>
14. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-2020.4>
15. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) Interim guidance 12 February 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331138/WHO-WPE-GIH-2020.1-eng.pdf>
16. Organización Mundial de Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2: orientaciones provisionales, 11 de septiembre de 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Organización Mundial de la Salud. Detección de antígenos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 mediante inmunoanálisis rápidos. Orientaciones provisionales. 11 de septiembre de 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336028>
18. World Health Organization. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018440>
19. World Health Organization. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: Interim guidance, 8 January 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1

20. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la selección de muestras de SARS-CoV-2 para caracterización y vigilancia genómica. 9 Febrero 2021. <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-seleccion-muestras-sars-cov-2-para-caracterizacion-vigilancia>
21. Iniciativa mundial para intercambiar todos los datos sobre la gripe. GISAID. <https://www.gisaid.org/>
22. O'Neill RT. On sample sizes to estimate the protective efficacy of a vaccine. Stat Med. 1988; https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/access/SMC_Tool_Kit/publications/oneill-sample-size-VE-1988.pdf
23. World Health Organization. Research Ethics Review Committee. <https://www.who.int/ethics/review-committee/en/>

ANEXO 1. Ficha de verificación de elegibilidad

Criterios de inclusión

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. El paciente cumple con la definición de caso de IRAG | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 2. El paciente ha sido hospitalizado durante al menos 24 horas | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 3. El paciente es elegible para la vacunación contra la COVID-19 | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 4. La vacunación ha comenzado en el grupo y el subgrupo al que pertenece el paciente | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 5. Se le tomó muestra respiratoria en el marco de la vigilancia de IRAG | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 6. Se ha tomado una muestra respiratoria con un máximo de 10 días tras el inicio de síntomas | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

Criterios de exclusión

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. El paciente tiene alguna contraindicación para la vacuna contra la COVID-19 | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 2. El paciente tiene una contraindicación o dificultad para la toma de muestra respiratoria | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 3. El paciente ha tenido una hospitalización en los 14 días previos a su ingreso por IRAG | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 4. El paciente ha iniciado síntomas después de haber sido hospitalizado | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| 5. No se puede determinar el estado de vacunación del paciente | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

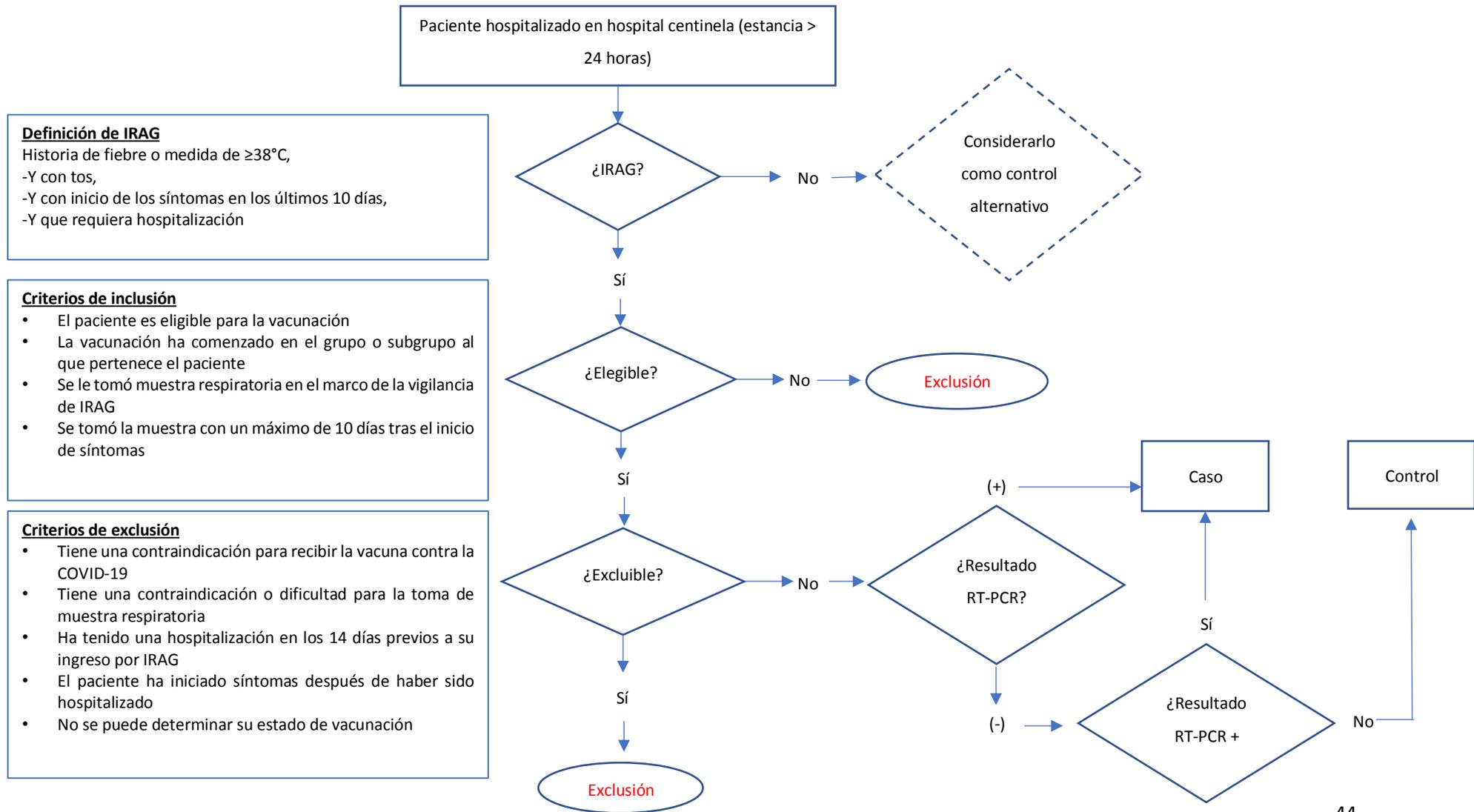
Para que el paciente sea elegible para la evaluación, todo criterio de inclusión debe tener una respuesta “SI” y todo criterio de exclusión “NO”

ANEXO 2. Códigos de CIE-10 para enfermedades del aparato respiratorio

CODIGO CIE-10	DESCRIPCIÓN
CIE-10, Infecciones agudas de las vías respiratorias superiores	
J00	Rinofaringitis aguda [resfriado común]
J01	Sinusitis aguda
J02	Faringitis aguda
J03	Amigdalitis aguda
J04	Laringitis y traqueítis agudas
J05	Laringitis obstructiva aguda [crup] y epiglotitis
J06	Infecciones de las vías respiratorias superiores, de sitios múltiples o no especificados
CIE-10, Influenza, neumonía y otras infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores	
J09	Influenza debida a virus de la influenza aviar identificado
J10	Influenza debida a otro virus de la influenza identificado
J10.0	Influenza con neumonía, debida a otro virus de la influenza identificado
J10.1	Influenza con otras manifestaciones respiratorias, debida a otro virus de la influenza identificado
J10.8	Influenza, con otras manifestaciones, debida a otro virus de la influenza identificado
J11	Influenza debida a virus no identificado
J11.0	Influenza con neumonía, virus no identificado
J11.1	Influenza con otras manifestaciones respiratorias, virus no identificado
J11.8	Influenza con otras manifestaciones, virus no identificado
J12	Neumonía viral, no clasificada en otra parte
J12.0	Neumonía debida a adenovirus
J12.1	Neumonía debida a virus sincicial respiratorio
J12.2	Neumonía debida a virus parainfluenza
J12.8	Neumonía debida a otros virus
J12.9	Neumonía viral, no especificada
J13	Neumonía debida a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Neumonía debida a <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Neumonía bacteriana, no clasificada en otra parte
J16	Neumonía debida a otros microorganismos infecciosos, no clasificados en otra parte
J17	Neumonía en enfermedades clasificadas en otra parte (véanse enfermedades específicas en la CIE-10)
J18	Neumonía, organismo no especificado
J20	Bronquitis aguda (véanse causas específicas en la CIE-10)
J21	Bronquiolitis aguda
J21.0	Bronquiolitis aguda debida a virus sincicial respiratorio
J21.8	Bronquiolitis aguda debida a otros microorganismos especificados
J21.9	Bronquiolitis aguda, no especificada
J22	Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores

Fuente: OMS. <https://icd.who.int/browse10/2008/en>

ANEXO 3. Flujograma REVELAC-COVID-19



ANEXO 4. Diccionario de variables a recolectar

Variable	Codificación	Variable crítica
Datos generales		
País	1 = Argentina, 4 = Brasil, 7 = Chile, 8 = Colombia, 9 = Costa Rica, 10 = Cuba, 13 = Ecuador, 26 = El Salvador, 14 = Guatemala, 15 = Honduras, 17 = Jamaica, 19 = México, 20 = Nicaragua, 21 = Panamá, 24 = Paraguay, 22 = Perú, 27 = Trinidad y Tabago, 29 = Uruguay	sí
Estado o provincia	Texto	no
Región	Texto	no
Hospital	Texto	sí
Tipo hospital/servicio	0=Hospital/servicio COVID-19, 1= Neumología, 2=Medicina interna, 3=Enfermedades infecciosas, 4=Urgencias, 5= Cardiología, 6= Geriatría, 7= UCI, 8= Otros, 9= no información	no
Características del paciente		
Edad (años)	Numérica	sí
Fecha de nacimiento	Fecha (dd/mm/aaaa)	no
Sexo	Masculino=1, femenino=2, desconocido=3	sí
Fumador	0=nunca, 1= exfumador, 2=fumador actual, 9= no información	No
Embarazada	0=no, 1=sí, 9= no información	sí
Si embarazada (semanas)	Numérica	sí
Trabajador de salud	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Lugar de residencia	0=en domicilio persona sin dependencia, 1=en domicilio persona dependiente, 2= en residencia/institución, 3= otros, 9= no información	no
Ocupación principal	Texto	no
Etnia o raza	Texto	no
Nivel de estudios	0=sin estudios, 1=estudios elementales, 2= estudios secundaria, 3=universitarios, 4=formación profesional, 9=no información	no
Pertenencia a minorías o grupos desfavorecidos	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Conductas de riesgo		
Frecuencia del uso de mascarilla	0=nunca, 1=a veces, 2=casi siempre, 3=siempre	no
Frecuencia del lavado de manos	0=nunca, 1=a veces, 2=casi siempre, 3=siempre	no
Frecuencia distancia social	0=nunca, 1=a veces, 2=casi siempre, 3=siempre	no
Percepción pandemia	0=negación, 1=percepción parcial, 2=aceptación/preocupación,3=sin opinión, 9=no información	no
Condiciones preexistentes		
Padece al menos una enfermedad crónica	0=no, 1=sí, 9= no información	sí
Asma	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Cáncer	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Hipertensión	0=no, 1=sí, 9= no información	no

Diabetes	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad cardíaca (excluida hipertensión)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Inmunocomprometido (p.ej. por VIH/SIDA, trasplante de órgano, etc.)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad pulmonar (excluida asma)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Obesidad	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Altura (cm)	Numérica	no
Peso (kg)	Numérica	no
IMC (si altura y peso no disponible)	Numérica	no
Número de visitas médicas por la condición en último año	Numérica	no
Número de hospitalizaciones por la condición en último año	Numérica	no
Otras condiciones preexistentes		
Anemia	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Asplenia	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Trastornos cognitivos	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad hepática	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad neuromuscular	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad renal	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad reumática	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Enfermedad cerebrovascular	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Tuberculosis	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Medicación previa a los síntomas		
Estatinas	0=no, 1=sí, 9= no información	no
IECA	0=no, 1=sí, 9= no información	no
ARA II	0=no, 1=sí, 9= no información	no
AINE	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Metformina	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Corticosteroides	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Anticuerpos monoclonales (ej. rituximab, tocilizumab, etc.)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Quimioterapia	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Psicótrópos (por ejemplo, benzodiazepinas, barbitúricos)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Antivirales	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Tipo de antiviral	1=Oseltamivir, 2= Otro, 9=no información	no
Cloroquina o hidroxicloroquina	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Otra medicación previa a los síntomas	Texto	no
Información clínica		
Fecha de inicio de síntomas	Fecha (dd/mm/aaaa)	sí

Fecha de ingreso	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	sí
Fecha de egreso (alta o fallecimiento)	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	sí
Ingresado en unidad de cuidado intensivo	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	no
Fiebre	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Dolor de cabeza	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Dolor de garganta	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Tos	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Acortamiento de la respiración	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Dificultad para respirar	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Malestar general	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Deterioro del estado general (astenia o pérdida de peso o anorexia)	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Dolor muscular	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Anosmia (pérdida de olfato)	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Ageusia (pérdida del gusto)	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Disgeusia (alteración del gusto)	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Escalofríos o temblores	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Taquipnea (>30 respiraciones por minuto)	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Hipoxemia (saturación de oxígeno ≤90% sin oxigenoterapia)	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Sepsis	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Shock séptico	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Coriza o rinitis	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Confusión	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Mareo	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Dolor de pecho	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Palpitaciones	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Diarrea	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Náusea	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Vómito	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Dolor abdominal	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Manifestaciones dermatológicas	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Otros síntomas	<i>Texto</i>	no
Antivirales para los síntomas	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	no
Tipo de antiviral	<i>1=Oseltamivir, 2= Otro, 9=no información</i>	no
Fecha inicio tratamiento antiviral	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	no

Infección previa por SARS-CoV-2 (anterior al inicio de síntomas por su hospitalización por IRAG)	0=no infección previa, 1=sí confirmada por RT-PCR, 2= sí confirmada por serología ELISA, 3= sí confirmada por test rápido (antígeno o de anticuerpos),4=sí mediante sospecha clínica (sin resultado de laboratorio), 9= no información	no
Fecha de infección previa por SARS-CoV-2	dd/mm/aaaa	
Evolución de la enfermedad		
Precisa oxigenoterapia (sin intubación)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Precisa ventilación asistida (con intubación)	0=no, 1=sí, 9= no información	no
Evolución de la enfermedad	1=muerte, 2=alta, 4=en tratamiento, 9=no información	no
Causa principal de fallecimiento	1=COVID-19, 2=otra causa, 9=no información	no
Información de laboratorio		
Fecha de toma de muestra	Fecha (dd/mm/aaaa)	sí
Tipo de muestra recolectada	1=Hisopado nasofaríngeo, 2=Hisopado nasal, 3=Hisopado orofaríngeo o garganta, 4=Hisopado combinado (nasofaríngeo / Orofaríngeo), 5=Aspirado nasofaríngeo, 6=Lavado nasal, 7=Aspirado traqueal, 8=Lavado broncoalveolar, 9=Biopsia pulmonar, 10=Suerdo, 12=Otro, 13=Aspirado broncoalveolares o esputo, 14=Hisopado nasofaríngeo Antígeno Covid-19	sí
Realizado examen RT-PCR para SARS-CoV-2	0=No, 1=Sí, 9=no información.	no
Resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2	0=negativo, 1=positivo, 9=no información	sí
Otro examen realizado para SARS-CoV-2	1=Serología ELISA, 2=Test rápido antígeno, 3=Test rápido serología, 4= otros, 9=no información	no
Resultado otro examen realizado para SARS-CoV-2	0=negativo, 1=positivo, 9=no información	no
Realizada secuencia genómica de la muestra positiva para SARS-CoV-2	0=No, 1=Sí, 9=no información.	no
Identificador secuenciación genómica	Texto	no
Resultado secuenciación genómica (linaje, clado)	Texto	no
Resultado test para virus influenza	0=negativo, 1=positivo, 2=no realizado, 9=no información	sí
Influenza tipo A	0= No, 1=Sí, 9=no información	no
Influenza tipo B	0= No, 1=Sí, 9=no información	no
Influenza A (H1N1)pdm09	0= No, 1=Sí, 9=no información	no
Influenza A(H3N2)	0= No, 1=Sí, 9=no información	no
Influenza B (linaje)	1=No realizado, 2=Yamagata, 3=Victoria, 4=Victoria Δ 162/163, 5=Victoria Δ 162/163/164, 9=no información	no
Resultado test para otros virus respiratorios	0=negativo, 1=positivo, 2=no realizado, 9=no información	no
Tipo de virus (no influenza)	3=Parainfluenza I, 4=Parainfluenza II, 5=Parainfluenza III, 6=VRS, 7=Adenovirus, 8=Metapneumovirus, 9=Otro, 10=Rinovirus, 11= Coronavirus estacional(excluido SARS-CoV-2), 12=Bocavirus, 13=Parainfluenza	no
Información de vacunación contra la COVID-19		
Recibió vacuna contra la COVID-19	0=no, 1=sí, 9=no información	sí
Número de dosis	0=ninguna, 1=una dosis, 2=dos dosis, 3=tres dosis, 9=no información	sí
Fecha de vacunación primera dosis	Fecha (dd/mm/aaaa)	sí
Marca de la vacuna para primera dosis	Código de valores	sí
Fecha de vacunación segunda dosis	Fecha (dd/mm/aaaa)	sí

Marca de la vacuna para segunda dosis	<i>Código de valores</i>	sí
Fecha de vacunación tercera dosis	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	sí
Marca de la vacuna para tercera dosis	<i>Código de valores</i>	sí
Fuente de información de la vacunación	<i>9=Tarjeta de vacunación revisado físicamente, 10=Registro nominal (papel), 11=Registro nacional nominal (electrónico), 12=Historia clínica, 13=Otros registros de inmunización, 14=Tarjeta de vacunación leído por teléfono, 15=Informe verbal sin tarjeta de vacunación, 16=Sin información</i>	sí
Información de otras vacunaciones (no contra la COVID-19)		
Vacunación contra el virus influenza en la temporada actual	<i>0=no, 1=sí, 9= no información</i>	sí
Fecha de vacunación contra la influenza en la temporada actual	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	sí
Segunda dosis de vacuna contra influenza en la temporada actual	<i>0=no, 1=si, 9=no información no aplica si no se ingresa la información de la primera dosis</i>	sí
Fecha de segunda dosis en la temporada actual	<i>Fecha (dd/mm/aaaa) no aplica si no se ingresa la información de la primera dosis</i>	sí
Fuente de información de la vacuna contra la influenza	<i>9=Tarjeta de vacunación revisado físicamente, 10=Registro nominal (papel), 11=Registro nacional nominal (electrónico), 12=Historia clínica, 13=Otros registros de inmunización, 14=Tarjeta de vacunación leído por teléfono, 15=Informe verbal sin tarjeta de vacunación, 16=Sin información</i>	sí
Vacunación contra el neumococo	<i>0=no vacunado, 1=sí vacuna polisacárida (PPV23), 2=sí vacuna conjugada (PCV7/10/13), 9= no información</i>	no
Fecha de última vacuna contra el neumococo	<i>Fecha (dd/mm/aaaa)</i>	no
Fuente de información de la vacuna contra el neumococo	<i>9=Tarjeta de vacunación revisado físicamente, 10=Registro nominal (papel), 11=Registro nacional nominal (electrónico), 12=Historia clínica, 13=Otros registros de inmunización, 14=Tarjeta de vacunación leído por teléfono, 15=Informe verbal sin tarjeta de vacunación, 16=Sin información</i>	no

ANEXO 5. Ejemplo de tabla descriptiva para casos y controles

Variable	Casos total n (%)	Controles total n (%)	p-valor	Vacunados total n (%)	No vacunados total n (%)	p-valor
Edad mediana (RIC)						
Grupo de edad						
18-29	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
30-44	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
45-64	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
≥ 65	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Trabajador de salud	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Días entre inicio de síntomas y toma de muestra						
0 a 2	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
3 a 5	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
6 a 10	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
≥ 1 condición pre existente	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
asma	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
diabetes	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
enfermedad coronaria	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
hipertensión	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
enfermedad pulmonar	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
obesidad	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Tabaquismo	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Vacunación contra la COVID-19	n (%)	n (%)				
no vacunado	n (%)	n (%)		-	-	
una dosis	n (%)	n (%)		-	-	
dos dosis	n (%)	n (%)		-	-	
Vacunación contra la influenza	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	

ANEXO 6. Ejemplo de tabla para efectividad vacunal para vacunas contra la COVID-19, ajustada por covariables

	Casos		Controles		Efectividad vacunal cruda (IC95%)	Efectividad vacunal ajustada (IC95%) ^{&}
	vacunados (%)	no vacunados (%)	vacunados (%)	no vacunados (%)		
Vacuna 1 COVID-19						
No vacunados					Referencia	Referencia
1 dosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
2 dosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Vacuna 2 COVID-19						
No vacunados			n (%)	n (%)	Referencia	Referencia
1 dosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
2 dosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Vacuna 3 COVID-19						
No vacunados					Referencia	Referencia
1 dosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
2 dosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		

[&] ajustada por covariables (por ejemplo. edad, sexo, condiciones preexistentes, etc.)