

Eventos adversos graves de especial interés después de la vacunación con ARNm contra la COVID-19 en ensayos aleatorizados en adultos

Panel de superposición abierto de vínculos de autor

José Fraiman ^{un}, , , , , Juan Erviti ^bMark Jones ^cLijadora Gr
oenlandia ^dPatrick Whelan ^eRobert M. Kaplan ^fPeter Doshi ^g

Mostrar más

Añadir a Mendeley

Compartir

Citar

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.036> Obtener derechos y contenido

Bajo un Creative Commons [licencia](#)

Acceso abierto

Abstracto

Introducción

En 2020, antes del lanzamiento de la vacuna COVID-19, la Colaboración de Brighton creó una lista de prioridades, respaldada por la Organización Mundial de la Salud, de posibles eventos adversos relevantes para las vacunas COVID-19. Adaptamos la lista de la Colaboración de Brighton para evaluar los eventos adversos graves de especial interés observados en los ensayos de la vacuna COVID-19 de ARNm.

Métodos

Análisis secundario de eventos adversos graves informados en los ensayos clínicos aleatorizados de fase III controlados con placebo de las vacunas COVID-19 de ARNm de Pfizer y Moderna en adultos (NCT04368728 y NCT04470427), centrando el análisis en eventos adversos de especial interés de Brighton Collaboration.

Resultados

Las vacunas COVID-19 de ARNm de Pfizer y Moderna se asociaron con un exceso de riesgo de eventos adversos graves de especial interés de 10,1 y 15,1 por 10.000 vacunados sobre las líneas de base de placebo de 17,6 y 42,2 (IC del 95%: -0,4 a 20,6 y -3,6 a 33,8), respectivamente. Combinadas, las vacunas de ARNm se asociaron con un exceso de riesgo de eventos adversos graves de especial interés de 12,5 por 10 000 vacunados (IC del 95 %: 2,1 a 22,9); cociente de

riesgos 1,43 (IC del 95%: 1,07 a 1,92). El ensayo de Pfizer mostró un riesgo 36 % mayor de eventos adversos graves en el grupo de vacunas; diferencia de riesgos 18,0 por 10 000 vacunados (IC del 95%: 1,2 a 34,9); cociente de riesgos 1,36 (IC del 95%: 1,02 a 1,83). El ensayo Moderna mostró un riesgo 6 % mayor de eventos adversos graves en el grupo de vacunas: diferencia de riesgos 7,1 por 10 000 (IC del 95 %: -23,2 a 37,4); cociente de riesgos 1,06 (IC del 95%: 0,84 a 1,33). En conjunto, hubo un riesgo 16 % mayor de eventos adversos graves en los receptores de la vacuna de ARNm: diferencia de riesgos 13,2 (IC del 95%: -3,2 a 29,6); cociente de riesgos 1,16 (IC del 95%: 0,97 a 1,39).

Discusión

El exceso de riesgo de eventos adversos graves encontrado en nuestro estudio apunta a la necesidad de análisis formales de daño-beneficio, particularmente aquellos que se estratifican según el riesgo de resultados graves de COVID-19. Estos análisis requerirán la publicación de conjuntos de datos a nivel de participante.

- [Artículo anterior en edición](#)
- [Siguiente artículo en cuestión](#)

Palabras clave

SARS-CoV-2

COVID-19

Vacunas COVID-19

Vacunas

COVID-19 Vacunas ARNm

Pfizer-BioNTech COVID-162 vacuna BNT2b19 Vacuna Moderna COVID-1273

ARNm-04368728

NCT04470427NCT<>

Eventos

adversos graves Eventos

adversos de especial interés

Brighton

Collaboration Coalition for Epidemic Preparedness Innovations Safety

Platform for Emergency vACCines

1. Introduction

In March 2020, the Brighton Collaboration and the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations partnership, Safety Platform for Emergency vACCines (SPEAC), created and subsequently updated a “priority list of potential adverse events of special interest relevant to COVID-19 vaccine trials.” [1] The list comprises adverse events of special interest (AESIs) based on the specific vaccine platform, adverse events associated with prior vaccines in general, theoretical associations based on animal models, and COVID-19 specific immunopathogenesis. [1] The Brighton Collaboration is a global authority on the topic of vaccine safety and in May 2020, the World Health Organization’s Global Advisory Committee on Vaccine Safety endorsed and recommended the reporting of AESIs based on this priority list. To our knowledge, however, the list has not been applied to serious adverse events in randomized trial data.

Buscamos investigar la asociación entre las vacunas COVID-19 de ARNm autorizadas por la FDA y los eventos adversos graves identificados por la Colaboración de Brighton, utilizando datos de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III controlados con placebo en los que se basó la autorización. Estos datos de los ensayos se consideran contra los hallazgos de los datos de seguridad observacional posteriores a la autorización. Nuestro estudio no fue diseñado para evaluar el daño-beneficio general de los programas de vacunación hasta el momento. Para poner nuestros resultados de seguridad en contexto, realizamos una comparación simple de los daños con los beneficios para ilustrar la necesidad de análisis formales de daño-beneficio de las vacunas que se estratifican según el riesgo de resultados graves de COVID-19. Nuestro análisis se limita a los datos de los ensayos aleatorios y no considera los datos sobre el impacto del programa de vacunación posterior a la autorización. Sin embargo, muestra la necesidad de la divulgación pública de los conjuntos de datos de ensayos a nivel de participante.

2. Métodos

Pfizer y Moderna presentaron los resultados de un ensayo aleatorizado de fase III en apoyo de la autorización de uso de emergencia de la FDA de sus vacunas en adultos. Dos revisores (PD y RK) buscaron publicaciones de revistas y datos de ensayos en los sitios web de la FDA y Health Canada para localizar tablas de resultados de eventos adversos graves para estos ensayos. Se espera que los ensayos de Pfizer y Moderna sigan a los participantes durante dos años. Sin embargo, a las pocas semanas de la autorización de emergencia, los patrocinadores comenzaron un proceso de desenmascaramiento de todos los participantes que eligieron ser descegados. Además, a los que recibieron placebo se les ofreció la vacuna. Estos procesos de autoselección pueden haber introducido diferencias no aleatorias entre los participantes vacunados y no vacunados, lo que hace que los datos posteriores a la autorización sean menos confiables. Por lo tanto, para preservar la asignación al azar, se utilizaron los conjuntos de datos provisionales que fueron la base para la autorización de emergencia en diciembre de 2020, aproximadamente 4 meses después del inicio de los ensayos.

La definición de un evento adverso grave (EAG) se proporcionó en el protocolo de estudio de cada ensayo y se incluyó en el material complementario de la publicación del ensayo. [2], [3], [4] Pfizer y Moderna utilizaron definiciones casi idénticas, consistentes con las expectativas regulatorias. Un EAG se definió como un evento adverso que resulta en cualquiera de las siguientes condiciones: muerte; poner en peligro la vida en el momento del evento; hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; discapacidad/incapacidad persistente o significativa; una anomalía congénita/defecto de nacimiento; Evento médicamente importante, basado en el juicio médico.

Además de las publicaciones en revistas, se realizaron búsquedas en los sitios web de la FDA (para obtener materiales de reuniones del comité asesor) y Health Canada (para ver secciones del expediente presentado por los patrocinadores al regulador). [5] Para el sitio web de la FDA, consideramos las presentaciones tanto de la FDA como de los patrocinadores. [6] Dentro de cada una de estas fuentes, se buscaron tablas de resultados de EAG que presentaran información por tipo específico de EAG; elegimos la tabla SAE más reciente correspondiente al requisito de la FDA de un tiempo medio de seguimiento de seguridad de al menos 2 meses después de la dosis 2.

Para cada ensayo, se prepararon tablas de EAG cegadas (que contenían tipos de EAG sin datos de resultados). Utilizando estas tablas de EAG cegadas, dos revisores clínicos (JF y JE) juzgaron de forma independiente si cada tipo de EAG era un AESI. Los tipos de EAG que coincidían con un término AESI textualmente, o eran un nombre de diagnóstico alternativo para un término AESI, se incluyeron como AESI. Para todos los demás tipos de EAG, los revisores juzgaron de forma independiente si era probable que ese tipo de EAG hubiera sido causado por un AESI inducido por la vacuna, basándose en un juicio que considerara el curso de la enfermedad, el mecanismo causal y la probabilidad de que el AESI causara el tipo de EAG. Los desacuerdos se resolvieron por consenso; si no se pudo llegar a un consenso, se utilizó un tercer revisor clínico (PW) para crear una opinión mayoritaria. Para cada SAE incluido, registramos la categoría AESI y el sistema de órganos correspondientes de Brighton Collaboration. Cuando múltiples AESI podrían causar el mismo EAG, los revisores seleccionaron el AESI que consideraron la causa más probable según la presentación clínica clásica del AESI.

Utilizamos una lista AESI derivada del trabajo del proyecto Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) de Brighton Collaboration. Este proyecto creó una lista AESI que clasifica los AESI en tres categorías: los incluidos porque se ven con COVID-19, aquellos con una asociación probada o teórica con las vacunas en general, y aquellos con asociaciones probadas o teóricas con plataformas de vacunas específicas. La primera versión se produjo en marzo de 2020 basada en la experiencia de China. Tras la segunda actualización (mayo de 2020), el Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS adoptó la lista, y Brighton comenzó un proceso de revisión sistemática "para garantizar una comprensión continua del espectro completo de la enfermedad COVID-19 y la modificación de la lista AESI en consecuencia". [7] Esto dio lugar a que se añadieran tres AESI adicionales a la lista en diciembre de 2020. La actualización posterior (y la cuarta más reciente) no dio lugar a que se añadieran a la lista ningún AESI adicional. [1].

Comparamos los SAE registrados en el ensayo con una lista ampliada de AESI creada al combinar la lista de AESI SPEAC COVID-19 de Brighton con una lista de 29 diagnósticos clínicos que Brighton identificó como "conocidos por haber sido reportados pero no en números suficientes para merecer la inclusión en la lista AESI". [7] Se utilizó el análisis de sensibilidad para determinar si el uso de la lista original versus la lista ampliada alteró los resultados.

Se calcularon los cocientes de riesgos y las diferencias de riesgo entre los grupos de vacuna y placebo para la incidencia de AESI y SAE. Se excluyeron los EAG que eran resultados de eficacia conocidos (es decir, COVID-19), de acuerdo con el enfoque que Pfizer (pero no Moderna) utilizó para registrar los datos de EAG. El protocolo del ensayo del estudio de Pfizer establece que las enfermedades por COVID-19 y sus secuelas consistentes con la definición del criterio de valoración clínico no deben informarse como eventos adversos, "aunque el evento pueda cumplir con la definición de un SAE". [8] Por razones no especificadas, Moderna incluyó los resultados de eficacia en sus tablas de EAG e informó efectivamente un resultado de EAG por todas las causas. Debido a que no tuvimos acceso a los datos de los participantes individuales, para tener en cuenta los EAG múltiples ocasionales dentro de los participantes individuales, se redujo el tamaño efectivo de la muestra al multiplicar los errores estándar en los análisis combinados de EAG por la raíz cuadrada de la relación entre el número de EAG y el número de pacientes con EAG. Este ajuste aumentó los errores estándar en un 10 % (Pfizer) y un 18 % (Moderna), ampliando así las estimaciones del intervalo. Se calcularon los cocientes de riesgos combinados y

las diferencias de riesgo para las dos vacunas de ARNm promediando los riesgos mediante modelos de regresión logística que incluyeron indicadores para el grupo de ensayo y tratamiento.

Utilizamos un marco simple de daño-beneficio para colocar nuestros resultados en contexto, comparando los riesgos de exceso de AESI graves con las reducciones en la hospitalización por COVID-19.

3. Resultados

Se ubicaron tablas de eventos adversos graves para cada uno de los ensayos de vacunas presentados para EUA en adultos (edad 16 + para Pfizer, 18 + para Moderna) en los Estados Unidos: vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech BNT162b2 (NCT04368728) [2], [9], [10] y ARNm de la vacuna COVID-19 de Moderna (NCT1273). [04470427], [3], [11] (Tabla 12).

Tabla 1. Fuentes de datos para ensayos de fase III.

Juicio	Fecha límite de datos	Artículos de revistas	Fuentes de la FDA	Fuentes de Health Canada
Ensayo de Pfizer en mayores de 16 años (NCT04368728)	14 Nov 2020 (compatible con la EUA de diciembre de 2020)	Solo datos agregados	Cuadro 23 del documento informativo de los patrocinadores	Cuadro 55 del documento del patrocinador C4591001 Análisis final Informe provisional Órgano
Ensayo de Moderna en mayores de 18 años (NCT04470427)	25 Nov 2020 (compatible con la EUA de diciembre de 2020)	Cuadro S11 en publicación	Cuadro 27 del documento informativo de los patrocinadores	Tabla 14.3.1.13.3 en el documento del patrocinador mRNA-1273-P301 Tablas de seguridad no ciegas Lote 1 (DS2)

Nota: la fuente en negrita indica el conjunto de datos elegido para el análisis; EUA = Autorización de uso de emergencia.

3.1. Ventanas de notificación y eventos adversos graves

Moderna informó SAE a partir de la dosis 1, mientras que Pfizer limitó la notificación de la dosis 1 a 1 mes después de la dosis 2. Ambos estudios informaron todos los datos en el momento del corte de datos (14 de noviembre de 2020 para Pfizer, 25 de noviembre de 2020 para Moderna). Se eliminaron 17 EAG que eran criterios de valoración de eficacia del ensayo de Moderna (16 EAG "COVID-19" y 1 EAG "neumonía por COVID-19"). Uno de estos criterios de valoración de eficacia que cumplía con la definición de EAG se eliminó del ensayo de Pfizer (SAE (SAE (prueba positiva para SARS-CoV-2)).

El ensayo de Pfizer mostró un riesgo 36% mayor de eventos adversos graves en los participantes vacunados en comparación con los receptores de placebo: 67,5 por 10.000 frente a 49,5 por 10.000; diferencia de riesgos 18,0 por 10 000 participantes vacunados (95 % de compatibilidad^a intervalo 1,2 a 34,9); cociente de riesgos 1,36 (IC del 95%: 1,02 a 1,83). El ensayo de Moderna mostró un riesgo 6% mayor de EAG en individuos vacunados en comparación con los que recibieron placebo: 136 por 10.000 frente a 129 por 10.000; diferencia de riesgos 7,1 por 10 000 (IC del 95%: -23,2 a 37,4); cociente de riesgos 1,06 (IC del 95%: 0,84 a 1,33). En conjunto, hubo un riesgo 16% mayor de EAG en los receptores de la vacuna de ARNm que en los receptores de placebo: 98 por

10.000 frente a 85 por 10.000; diferencia de riesgos 13,2 (IC del 95%: -3,2 a 29,6); cociente de riesgos 1,16 (IC del 95%: 0,97 a 1,39). (Tabla 2).

Tabla 2. Eventos adversos graves.

Celda vacía Juicio	Total de eventos (eventos por cada 10.000 participantes) ^{un}		Diferencia de riesgos por 10 000 participantes (IC 95 %) ^e	Cociente de riesgos (IC 95 %) ^e
	Vacuna	Placebo		
Eventos adversos graves				
Pfizer ^b	127 (67.5)	93 (49.5)	18,0 (1,2 a 34,9)	1,36 (1,02 a 1,83)
Moderna ^{c, d}	206 (135.7)	195 (128.6)	7,1 (-23,2 a 37,4)	1,06 (0,84 a 1,33)
Combinado ^f	333 (98.0)	288 (84.8)	13,2 (-3,2 a 29,6)	1,16 (0,97 a 1,39)
Acontecimientos adversos graves de especial interés				
Pfizer	52 (27.7)	33 (17.6)	10,1 (-0,4 a 20,6)	1,57 (0,98 a 2,54)
Moderna	87 (57.3)	64 (42.2)	15,1 (-3,6 a 33,8)	1,36 (0,93 a 1,99)
Combinado ^f	139 (40.9)	97 (28.6)	12,5 (2,1 a 22,9)	1,43 (1,07 a 1,92)

un

Los denominadores para Pfizer fueron 18.801 en el grupo de la vacuna y 18.785 en el grupo placebo, y para Moderna fueron 15.185 en el grupo de la vacuna y 15.166 en el grupo placebo.

b

Pfizer excluyó los resultados de eficacia de su tabla de SAE (enfermedades por COVID-19 y sus secuelas que cumplen con la definición de SAE). Sin embargo, al menos un SAE parece haber sido incluido inadvertidamente, que eliminamos de nuestros cálculos ("SARS-CoV-2 prueba positiva": 0 grupo de vacuna; 1 grupo placebo).

c

Moderna incluyó los resultados de eficacia en su tabla SAE (enfermedades por COVID-19 y sus secuelas que cumplen con la definición de SAE). Eliminamos los resultados de los EAG de eficacia que pudieron identificarse: "COVID-19" y "neumonía por COVID-19". Al carecer de acceso a los datos a nivel de participante, no se pudieron identificar las EAG que fueron secuelas de COVID-19 grave y, por lo tanto, permanecen incluidas en este análisis.

d

"Todos los EAG" para Moderna se calcularon utilizando la fila "Número de EA graves" en la presentación de Moderna a la FDA.¹¹.

e

Los errores estándar utilizados para estimar los IC del 95% fueron inflados por el factor $\sqrt{[\#SAE]/[\#patients\ con\ EAG]}$ para tener en cuenta la EAG múltiple dentro de los pacientes.

f

Las diferencias de riesgo combinadas y los cocientes de riesgos se calcularon a partir de los modelos de regresión logística ajustados y, por lo tanto, pueden no ser exactamente iguales a las comparaciones calculadas a partir de las dos primeras columnas.

3.2. Acontecimientos adversos graves de especial interés

Con respecto a si cada tipo de EAG se incluyó en la lista AESI derivada del SPEAC, el acuerdo entre los dos revisores clínicos independientes fue del 86 % (281/325); 40 de los 44 desacuerdos se resolvieron por consenso, y solo cuatro desacuerdos requirieron un tercer revisor clínico. La [Tabla 1 suplementaria](#) incluye una lista completa de los EAG incluidos y excluidos en ambos ensayos.

En el ensayo de Pfizer, se informaron 52 AESI graves (27,7 por 10.000) en el grupo de la vacuna y 33 (17,6 por 10.000) en el grupo placebo. Esta diferencia corresponde a un riesgo 57 % mayor de AESI grave (RR 1,57; IC del 95 %: 0,98 a 2,54) y una diferencia de riesgos de 10,1 AESI graves por 10 000 participantes vacunados (IC del 95%: -0,4 a 20,6). En el ensayo de Moderna, se notificaron 87 AESI graves (57,3 por 10.000) en el grupo de la vacuna y 64 (42,2 por 10.000) en el grupo placebo. Esta diferencia corresponde a un riesgo 36 % mayor de AESI grave (RR 1,36; IC del 95%: 0,93 a 1,99) y una diferencia de riesgos de 15,1 AESI grave por 10 000 participantes vacunados (IC del 95%: -3,6 a 33,8). Al combinar los ensayos, hubo un riesgo 43 % mayor de AESI grave (CR 1,43; IC del 95%: 1,07 a 1,92) y una diferencia de riesgos de 12,5 AESI grave por 10 000 participantes vacunados (IC del 95%: 2,1 a 22,9). ([Tabla 2](#)).

De los 236 AESI graves que se produjeron en los ensayos de Pfizer y Moderna, el 97 % (230/236) fueron tipos de eventos adversos incluidos como AESI porque se observan con COVID-19. Tanto en los ensayos de Pfizer como en los de Moderna, el mayor exceso de riesgo se produjo entre la categoría de trastornos de la coagulación de Brighton. Los trastornos cardíacos han sido una preocupación central para las vacunas de ARNm; en el ensayo de Pfizer ocurrieron más AESI cardiovasculares en el grupo de la vacuna que en el grupo placebo, pero en el ensayo de Moderna los grupos difirieron en solo 1 caso. ([Tabla 3](#), [Tabla 4](#)).

Tabla 3. AESI serios, ensayo de Pfizer.

<i>Categoría Brighton</i>	Vacuna	Placebo	Eventos de vacunación por cada 10,000	Eventos placebo por 10.000	Diferencia de eventos por cada 10.000	Relación de riesgos
Asociación con la inmunización en general						
Anafilaxis	1	1	0.5	0.5	0.0	1.00
Asociación con plataforma(s) de vacunas específicas						
Encefalitis/encefalomielitis	0	2	0.0	1.1	-1.1 Español	0.00
Visto con COVID-19						
Lesión renal aguda	2	0	1.1	0.0	1.1	N/A
Lesión hepática aguda	0	1	0.0	0.5	-0.5 Español	0.00
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2	1	1.1	0.5	0.5	2.00
Trastorno de la coagulación	16	10	8.5	5.3	3.2	1.60
Miocarditis/pericarditis	2	1	1.1	0.5	0.5	2.00
Otras formas de lesión cardíaca aguda	16	12	8.5	6.4	2.1	1.33
Subtotal	39	28	20.7	14.9	5.8	1.39

<i>Categoría Brighton</i>	Vacuna	Placebo	Eventos de vacunación por cada 10,000	Eventos placebo por 10.000	Diferencia de eventos por cada 10.000	Relación de riesgos
Lista de Brighton de 29 diagnósticos clínicos atendidos con COVID-19						
Absceso	4	1	2.1	0.5	1.6	4.00
Colecistitis	4	2	2.1	1.1	1.1	2.00
Colitis/enteritis	1	1	0.5	0.5	0.0	1.00
Diarrea	1	0	0.5	0.0	0.5	N/A
Hiperglucemia	1	1	0.5	0.5	0.0	1.00
Pancreatitis	1	0	0.5	0.0	0.5	N/A
Psicosis	1	0	0.5	0.0	0.5	N/A
Subtotal	13	5	6.9	2.7	4.3	2.60
Total	52	33	27.7	17.6	10.1	1.57

Tabla 4. AESI graves, ensayo de Moderna.

<i>Categoría Brighton</i>	Vacuna	Placebo	Eventos de vacunación por cada 10,000	Eventos placebo por 10.000	Diferencia de eventos por cada 10.000	Relación de riesgos
Asociación con plataforma(s) de vacunas específicas						
Parálisis de Bell	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Encefalitis/encefalomielitis	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Visto con COVID-19						
Lesión renal aguda	1	3	0.7	2.0	-1.3 Español	0.33
Lesión hepática aguda	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	7	4	4.6	2.6	2.0	1.75
Angioedema	0	2	0.0	1.3	-1.3 Español	0.00
Trastorno de la coagulación	20	13	13.2	8.6	4.6	1.54
Convulsiones generalizadas	2	0	1.3	0.0	1.3	N/A
Mielitis	0	1	0.0	0.7	-0.7 Español	0.00
Miocarditis/pericarditis	4	5	2.6	3.3	-0.7 Español	0.80
Otras formas de lesión cardíaca aguda	26	26	17.1	17.1	0.0	1.00
Otra erupción	1	1	0.7	0.7	0.0	1.00
Rabdomiólisis	0	1	0.0	0.7	-0.7 Español	0.00
Vasculitis cutánea de órgano único	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Subtotal	65	56	42.8	36.9	5.9	1.16

Lista de Brighton de 29 diagnósticos clínicos atendidos con COVID-19

<i>Categoría Brighton</i>	Vacuna	Placebo	Eventos de vacunación por cada 10,000	Eventos placebo por 10.000	Diferencia de eventos por cada 10.000	Relación de riesgos
Absceso	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Artritis	3	1	2.0	0.7	1.3	3.00
Colecistitis	4	0	2.6	0.0	2.6	N/A
Colitis/enteritis	6	3	4.0	2.0	2.0	2.00
Diarrea	2	1	1.3	0.7	0.7	2.00
Hiperglucemia	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Hiponatremia	1	1	0.7	0.7	0.0	1.00
Pancreatitis	2	0	1.3	0.0	1.3	N/A
Neumotórax	0	1	0.0	0.7	-0.7 Español	0.00
Psicosis	1	1	0.7	0.7	0.0	1.00
Tiroiditis	1	0	0.7	0.0	0.7	N/A
Subtotal	22	8	14.5	5.3	9.2	2.75
Total	87	64	57.3	42.2	15.1	1.36

3.3. Sensitivity analysis

As a sensitivity analysis, we restricted the serious AESI analysis to those AESIs listed in SPEAC’s COVID-19 AESI list (i.e. separating out Brighton’s list of 29 clinical diagnoses “known to have been reported but not in sufficient numbers to merit inclusion on the AESI list.”) This reduced the total number of AESIs across the two trials by 48 (35 vaccine group, 13 placebo group). There was still a higher risk of serious AESI when limited to the SPEAC COVID-19 AESI list, but the magnitude of the excess (in both relative and absolute terms) was smaller than when using the larger AESI list. (**Supplemental Table 2**).

3.4. Harm-benefit considerations

In the Moderna trial, the excess risk of serious AESIs (15.1 per 10,000 participants) was higher than the risk reduction for COVID-19 hospitalization relative to the placebo group (6.4 per 10,000 participants). [3] In the Pfizer trial, the excess risk of serious AESIs (10.1 per 10,000) was higher than the risk reduction for COVID-19 hospitalization relative to the placebo group (2.3 per 10,000 participants).

4. Comparison with FDA reviews

In their review of SAEs supporting the authorization of the Pfizer and Moderna vaccines, the FDA concluded that SAEs were, for Pfizer, “balanced between treatment groups,” [15] and for Moderna, were “without meaningful imbalances between study arms.” [16] In contrast to the FDA analysis, we found an excess risk of SAEs in the Pfizer trial. Our analysis of Moderna was compatible with FDA’s analysis, finding no meaningful SAE imbalance between groups.

The difference in findings for the Pfizer trial, between our SAE analysis and the FDA's, may in part be explained by the fact that the FDA analyzed the total number of participants experiencing any SAE, whereas our analysis was based on the total number of SAE events. Given that approximately twice as many individuals in the vaccine group than in the placebo group experienced multiple SAEs (there were 24 more events than participants in the vaccine group, compared to 13 in the placebo group), FDA's analysis of only the incidence of participants experiencing any SAE would not reflect the observed excess of multiple SAEs in the vaccine group.

Sin embargo, un factor más importante puede ser que la revisión de la FDA de los EAG no fatales utilizó una población de análisis diferente con diferentes ventanas de seguimiento. La FDA informó que 126 de 21,621 (0.6%) de los participantes vacunados experimentaron al menos un EAG en el corte de datos en comparación con 111 de 21,631 (0.5%) de los participantes con placebo. En contraste, nuestro análisis encontró 127 SAE entre 18,801 receptores de vacunas versus 93 SAE entre 18,785 receptores de placebo. [15] Si bien los resultados resumidos para la población que analizamos se proporcionaron en una tabla, la FDA no informó un análisis de ellos. Los denominadores sustancialmente mayores en el análisis de la FDA (5,666 participantes más) reflejan el hecho de que su análisis incluyó a todas las personas que recibieron al menos una dosis (menos 196 participantes VIH positivos), independientemente de la duración del tiempo de seguimiento posterior a la inyección. Por el contrario, nuestro análisis se basó en la población de estudio con mediana de seguimiento ≥ 2 meses después de la dosis 2 (menos 120 participantes VIH positivos), de los cuales el 98,1 % había recibido ambas dosis. [2], [17] Por lo tanto, el análisis de los EAG de la FDA incluyó a miles de participantes adicionales con muy poco seguimiento, de los cuales la gran mayoría solo había recibido 1 dosis.

4.1. Comparación con estudios posteriores a la autorización

Aunque los ensayos aleatorios ofrecen evidencia de alto nivel para evaluar los efectos causales, la escasez de sus datos requiere que los análisis de daño-beneficio también consideren estudios observacionales. Desde su autorización de emergencia en diciembre de 2020, se han administrado cientos de millones de dosis de vacunas COVID-19 de Pfizer y Moderna y los datos observacionales posteriores a la autorización ofrecen una oportunidad complementaria para estudiar AESI. Los estudios observacionales de seguridad posteriores a la autorización incluyen estudios de cohortes (que utilizan afirmaciones médicas o registros electrónicos de salud) y análisis de desproporcionalidad (que utilizan sistemas espontáneos de notificación de eventos adversos). En julio de 2021, la FDA informó la detección de cuatro posibles eventos adversos de interés: embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, trombocitopenia inmune y coagulación intravascular diseminada después de la vacuna de Pfizer según los datos de reclamos médicos en estadounidenses mayores. [18] Tres de estos cuatro tipos de eventos adversos graves se clasificarían como trastornos de la coagulación, que es la categoría AESI de Brighton que presentó el mayor exceso de riesgo en el grupo de la vacuna en los ensayos de Pfizer y Moderna. La FDA declaró que investigaría más a fondo los hallazgos, pero en el momento de escribir este artículo no ha emitido una actualización. Del mismo modo, los sistemas de notificación espontánea han registrado reacciones adversas graves, incluida la anafilaxia (todas las vacunas COVID-19), el síndrome de trombocitopenia entre las mujeres premenopáusicas (vacuna Janssen) y la

miocarditis y pericarditis entre los hombres más jóvenes (vacunas Pfizer y Moderna). [19], [20].

Utilizando datos de tres bases de datos de seguridad posteriores a la comercialización de vacunas (VAERS, EudraVigilance y VigiBase), los estudios de desproporcionalidad han informado riesgos excesivos para muchos de los mismos tipos de EAG que en el presente estudio. [21], [22], [23] Por ejemplo, en un estudio en el que se utilizaron VAERS y EudraVigilance que comparó la desproporcionalidad de los informes de eventos adversos entre la vacuna contra la influenza y las vacunas COVID-19 de ARNm, se notificaron riesgos excesivos para los siguientes AESI de Brighton: eventos cardiovasculares, eventos de coagulación, hemorragias, eventos gastrointestinales y trombosis. [22] Si bien los CDC publicaron un protocolo [24] a principios de 2021 para usar proporciones de informes proporcionales para la detección de señales en la base de datos VAERS, aún no se han informado los resultados del estudio. [25] Entre las series de casos autocontrolados, uno notificó un cociente de tasas de 1,38 (IC 95 %: 1,12–1,71) para el accidente cerebrovascular hemorrágico después de la vacuna de Pfizer, [26] otro notificó 0,97 (IC 95 %: 0,81–1,15), [27] mientras que en un estudio de cohorte [28] se notificó 0,84 (IC 95 %: 0,54–1,27).

5. Discusión

Utilizando una lista preespecificada de AESI identificada por la Colaboración de Brighton, se observó un mayor riesgo de AESI grave en el grupo de la vacuna COVID-19 de ARNm en relación con el placebo en los ensayos de fase III para adultos de Pfizer y Moderna, con 10.1 (Pfizer) y 15.1 (Moderna) eventos adicionales por cada 10,000 personas vacunadas. En conjunto, hubo una diferencia de riesgo de 12,5 AESI graves por 10 000 individuos vacunados (IC del 95%: 2,1 a 22,9). Estos resultados plantean preocupaciones de que las vacunas de ARNm están asociadas con más daño de lo estimado inicialmente en el momento de la autorización de emergencia. Además, nuestro análisis identificó un riesgo 36% mayor de eventos adversos graves en los participantes vacunados en el ensayo de Pfizer: 18,0 EAG adicionales por 10 000 vacunados (IC del 95 %: 1,2 a 34,9). De acuerdo con la evaluación de la FDA, nuestro análisis no encontró diferencias claras en los EAG entre los grupos en el ensayo de Moderna.

Los resultados entre los ensayos de Pfizer y Moderna fueron similares para el análisis AESI, pero mostraron una variación sustancial en el análisis SAE. Se necesita precaución al interpretar esta variación, ya que puede explicarse sustancialmente por las diferencias en las prácticas de registro de EAG en los ensayos en lugar de las diferencias en los perfiles reales de daño de la vacuna. Por razones que no están documentadas en el protocolo del ensayo, Moderna incluyó los resultados de eficacia en sus tabulaciones SAE, mientras que Pfizer los excluyó. Como resultado, la tabla SAE de Moderna no presentó un análisis SAE tradicional, sino más bien un análisis SAE por todas las causas. El análisis de la FDA del ensayo de Moderna presentó un análisis de SAE por todas las causas, que estima los efectos totales de la vacuna en los SAE, incluidos los efectos transmitidos a través de los efectos sobre COVID-19. Sin embargo, no presentó un análisis tradicional de EAG con criterios de valoración de eficacia eliminados, que intenta estimar solo los efectos directos sobre los EAG. Si bien nuestro análisis intentó realizar un análisis tradicional de EAG excluyendo los EAG de eficacia (COVID-19 grave y sus secuelas), nuestro esfuerzo se vio obstaculizado porque no tuvimos acceso a los datos a nivel de paciente. Se

podieron eliminar los EAG de eficacia fácilmente reconocibles ("COVID-19", "neumonía por COVID-19" y "positivo en la prueba del SARS-CoV-2"), pero muchos participantes que experimentaron un EAG por COVID-19 probablemente experimentaron otros EAG múltiples (p.ej. neumonía, hipoxia y eventos trombóticos) que no pudieron identificarse y, por lo tanto, permanecen incluidos en el análisis. De los 17 EAG de eficacia total (16 "COVID-19" y 1 "neumonía por COVID-19") eliminados del análisis del ensayo Moderna, 16 estaban en el brazo de placebo. Como consecuencia, el grupo placebo de Moderna sobrestimaría el riesgo de SAE de fondo (riesgo en ausencia de COVID-19), lo que resultaría en una subestimación del riesgo real de EAG y AESI atribuible a la vacuna en las comparaciones de Moderna, así como en el análisis combinado. El acceso a los datos a nivel de paciente permitiría ajustes para este problema.

La formación racional de políticas debe considerar los daños potenciales junto con los beneficios potenciales. [29] Para ilustrar esta necesidad en el contexto actual, realizamos una comparación simple de efectos perjudiciales y beneficiosos utilizando los datos del ensayo que compararon el exceso de riesgo de AESI grave con reducciones en la hospitalización por COVID-19.

Encontramos que el exceso de riesgo de AESI graves supera la reducción de las hospitalizaciones por COVID-19 en los ensayos de Pfizer y Moderna. Este análisis tiene las limitaciones inherentes a la mayoría de las comparaciones de efectos perjudiciales-beneficios. En primer lugar, los efectos beneficiosos y perjudiciales rara vez son equivalentes exactos, y puede haber una gran variabilidad en el grado de gravedad dentro de los criterios de valoración de los efectos beneficiosos y perjudiciales. Por ejemplo, la intubación y la estancia hospitalaria corta no son equivalentes, pero ambas se cuentan en "hospitalización"; de manera similar, la diarrea grave y el accidente cerebrovascular grave no son equivalentes, pero ambos se cuentan en "SAE". En segundo lugar, los individuos valoran diferentes puntos finales de manera diferente. En tercer lugar, sin datos de participantes individuales, solo pudimos comparar el número de personas hospitalizadas por COVID-19 con el número de eventos graves de AESI, no el número de participantes que experimentaron ningún AESI grave. Algunos individuos experimentaron múltiples EAG, mientras que los participantes hospitalizados con COVID-19 probablemente solo fueron hospitalizados una vez, sesgando el análisis hacia la exhibición de daño neto. Para medir el alcance de este sesgo, se consideró que hubo un 20 % (Pfizer) y un 34 % (Moderna) más EAG que los participantes que presentaron cualquier EAG. Como cálculo aproximado de sensibilidad, si dividimos el exceso de riesgo grave de AESI de Pfizer de 10.1 por 1.20, se convierte en 8.4 en comparación con una reducción del riesgo de hospitalización por COVID-19 de 2.3; si dividimos el exceso de riesgo grave de AESI de Moderna de 15.1 por 1.34, se convierte en 11.3 en comparación con una reducción del riesgo de hospitalización por COVID-19 de 6.4.

Las relaciones daño-beneficio serán diferentes para las poblaciones con diferente riesgo de COVID-19 grave y los períodos de observación que difieren de los estudiados en los ensayos. Presumiblemente, se habrían registrado mayores reducciones en las hospitalizaciones por COVID-19 si el seguimiento del ensayo fuera más largo, hubiera circulado más SARS-CoV-2 o si los participantes hubieran tenido un mayor riesgo de resultados graves de COVID-19, cambiando las relaciones daño-beneficio hacia el beneficio. Por el contrario, las relaciones daño-beneficio presumiblemente cambiarían hacia el daño para aquellos con menor riesgo de resultados graves de COVID-19, como aquellos con inmunidad natural, edad más joven o sin comorbilidades. Del mismo modo,

la disminución de la efectividad de la vacuna, la disminución de la virulencia viral y el aumento del grado de escape inmune de las vacunas podrían cambiar aún más la relación daño-beneficio hacia el daño. Los ensayos aleatorios grandes en poblaciones contemporáneas podrían responder de manera sólida a estas preguntas. Sin embargo, en ausencia de ensayos definitivos, será esencial la síntesis de múltiples líneas de evidencia. [[30], [48], [49]].

Los eventos adversos detectados en el período posterior a la comercialización han llevado a la retirada de varias vacunas. Un ejemplo es la invaginación intestinal después de una marca de vacuna contra el rotavirus: alrededor de 1 millón de niños fueron vacunados antes de la identificación de la invaginación intestinal, que ocurrió en alrededor de 1 de cada 10,000 vacunados. [31] A pesar de la escala sin precedentes de la administración de la vacuna contra la COVID-19, los tipos de AESI identificados en nuestro estudio aún pueden ser difíciles de detectar con métodos de observación. La mayoría de los análisis observacionales se basan en la comparación de los riesgos de eventos adversos "observados" con un riesgo de fondo (o "esperado"), que inevitablemente muestran una gran variación, por base de datos, grupo de edad y sexo. [32] Si el cociente de riesgos real para el efecto fuera de 1,4 (el cociente de riesgos del análisis AESI combinado), podría ser bastante difícil replicarlo sin ambigüedades con datos observacionales dadas las preocupaciones sobre errores sistemáticos y aleatorios. [33], [34], [35].

Además, los análisis de desproporcionalidad después de la vacunación contra la COVID-19 también tienen limitaciones, particularmente con respecto al tipo de eventos adversos observados en nuestro estudio. La mayoría de los EAG que contribuyeron a nuestros resultados son eventos relativamente comunes, como accidente cerebrovascular isquémico, síndrome coronario agudo y hemorragia cerebral. Esto complica la detección de señales porque la sospecha clínica de una reacción adversa a la vacuna después de un evento comúnmente visto en la práctica clínica será menor que para los EAG como la miocarditis. [50] Por esta razón, la sospecha clínica que conduce a la presentación de un informe de seguridad de caso individual puede ser mucho menos común en el entorno posterior a la autorización que en los ensayos. Al mismo tiempo, una mayor conciencia sobre las SAE de la vacuna COVID-19 puede resultar en informes insuficientes y excesivos. Los mensajes de salud pública que garantizan la seguridad de la vacuna pueden reducir la sospecha clínica de posibles relaciones causales, mientras que los mensajes sobre daños potenciales pueden, a la inversa, estimular informes que de otro modo no se habrían hecho. Estos factores pueden llevar a sesgar ambas direcciones, complicando aún más la interpretación. En contraste con estos problemas, en los ensayos aleatorizados utilizados en este análisis, todos los EAG debían registrarse, independientemente del juicio clínico con respecto a la causalidad potencial. Aunque nuestro análisis es secundario, los reanálisis de los datos de los ensayos clínicos han llevado a la detección de eventos adversos mucho después de la entrada en el mercado de los principales fármacos como rofecoxib y rosiglitazona. [36], [37] Nuestro análisis tiene una ventaja sobre los estudios observacionales posteriores a la comercialización en el sentido de que los datos provienen de ensayos aleatorizados ciegos controlados con placebo examinados por la FDA, que se compararon con una lista de eventos adversos creada antes de la disponibilidad de los resultados del ensayo clínico y diseñada para su uso en ensayos de vacunas contra el COVID-19. Nuestro estudio tiene varias limitaciones importantes. En primer lugar, el ensayo de Pfizer no informó que los EAG ocurrieran más de 1 mes después de la dosis 2. Este umbral de notificación puede haber llevado a un recuento

insuficiente de AESI graves en el ensayo de Pfizer. En segundo lugar, para ambos estudios, el tiempo de seguimiento limitado impidió un análisis de la relación costo-beneficio durante un período más largo. En tercer lugar, todos los EAG en nuestro análisis cumplieron con la definición regulatoria de un evento adverso grave, pero muchos tipos de eventos adversos que un paciente puede juzgar como graves pueden no cumplir con este umbral regulatorio. En cuarto lugar, las decisiones sobre qué EAG incluir o excluir como AESI requieren juicios clínicos subjetivos en ausencia de información clínica detallada sobre los EAG reales. Alentamos la replicación de terceros de nuestro estudio, con acceso a narrativas completas de casos de SAE, para determinar el grado en que estas decisiones afectaron nuestros hallazgos. Para análisis de sensibilidad adicionales, dichos estudios de replicación también podrían hacer uso de otras listas AESI, como las preparadas por la FDA, [38], [39], [40], [41] CDC, [24], Pfizer, [42], o una lista *AESI de novo* derivada de una lista de complicaciones de COVID-19 que se entiende que se inducen a través de la proteína espiga del SARS-CoV-2. [43], [44].

Una quinta limitación importante es nuestra falta de acceso a los datos individuales de los participantes, lo que nos obligó a utilizar un ajuste conservador a los errores estándar. Por lo tanto, los IC del 95% [13], [14] calculados son solo aproximados porque no sabemos qué pacientes tuvieron eventos múltiples. Finalmente, como se describió anteriormente, en el análisis de Moderna, los SAE que fueron secuelas de COVID-19 grave no pudieron identificarse y, por lo tanto, permanecen incluidos en nuestros cálculos. Debido a que las vacunas previenen los EAG de COVID-19 al tiempo que agregan riesgos de EAG propios, esta inclusión hace que sea imposible estimar por separado los EAG debidos a la vacuna de los EAG debido a COVID-19 en los datos disponibles de Moderna, como se debe hacer para extrapolar daño-beneficio a otras poblaciones. Todas estas limitaciones del estudio se derivan del hecho de que los datos brutos de los ensayos clínicos de la vacuna COVID-19 no están disponibles públicamente. [45], [46].

Enfatizamos que nuestra investigación es preliminar, para señalar la necesidad de un análisis más involucrado. Los riesgos de AESI graves en los ensayos representan solo promedios de grupo. Es poco probable que los EAG se distribuyan equitativamente entre los subgrupos demográficos inscritos en el ensayo, y los riesgos pueden ser sustancialmente menores en algunos grupos en comparación con otros. Por lo tanto, conocer la demografía real de aquellos que experimentaron un aumento en AESI grave en el grupo de la vacuna es necesario para un análisis adecuado de daño-beneficio. Además, se necesitan estudios clínicos para ver si los SAE particulares pueden vincularse a ingredientes particulares de la vacuna en lugar de consecuencias inevitables de la exposición a la proteína espiga, ya que las vacunas futuras podrían modificarse en consecuencia o las sensibilidades se pueden probar con anticipación. Paralelamente, se debe realizar una revisión sistemática y un metanálisis utilizando datos de participantes individuales para abordar cuestiones de daño-beneficio en varios subgrupos demográficos, particularmente en aquellos con bajo riesgo de complicaciones graves por COVID-19. Finalmente, existe una necesidad apremiante de comparar los EAG y la relación costo-beneficio para diferentes tipos de vacunas; Algunos trabajos iniciales ya han comenzado en esta dirección. [47].

Se necesita una transparencia total de los datos de los ensayos clínicos de la vacuna COVID-19 para evaluar adecuadamente estas preguntas. Desafortunadamente, a medida que nos acercamos a 2 años después del

lanzamiento de las vacunas COVID-19, los datos a nivel de participante siguen siendo inaccesibles. [45], [46].

Contribuciones del autor

Todos los autores tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio (disponibles en <https://doi.org/10.5281/zenodo.6564402>) y asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la exactitud del análisis de los datos.

Concepto y diseño del estudio: Todos los autores.

Adquisición de datos: Doshi.

Análisis e interpretación: Todos los autores.

Análisis estadístico: Jones, Groenlandia.

Redacción del manuscrito: Fraiman, Doshi.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Agradecimientos

Agradecemos a Jean Rees por su ayuda en la identificación de fuentes de datos.

Financiación

Este estudio no tuvo apoyo financiero.

Declaración de revisión ética

Esta investigación fue confirmada como Investigación de Sujetos No Humanos (NHSR) por la Universidad de Maryland, Baltimore (HP-00102561).

Conflictos de intereses

JF, JE, MJ, SG, PW, RK: ninguno para declarar. PD ha recibido fondos de viaje de la Sociedad Respiratoria Europea (2012) y el Centro de Monitoreo de Uppsala (2018); subvenciones de la FDA (a través de la Universidad de Maryland M-CERSI; 2020), Laura and John Arnold Foundation (2017-22), American Association of Colleges of Pharmacy (2015), Patient-Centered Outcomes Research Institute (2014-16), Cochrane Methods Innovations Fund (2016-18) y UK National Institute for Health Research (2011-14); fue miembro

no remunerado del comité directivo de IMEDS en la Fundación Reagan-Udall para la FDA (2016-2020) y es editor de The BMJ. Las opiniones expresadas aquí son las de los autores y no reflejan necesariamente las de sus empleadores.

Apéndice A. Datos suplementarios

Los siguientes son los datos suplementarios de este artículo:

[Descargar : Descargar documento de Word \(16KB\)](#)

Datos suplementarios 1.

Disponibilidad de datos

Todos los datos del estudio están disponibles en <https://doi.org/10.5281/zenodo.6564402>

Referencias

[1]

Ley B, Pim C. SO2-D2.1.3 Lista de prioridades de COVID-19 Eventos adversos de especial interés [Internet]. 2021 Oct [citado 2022 Feb 17]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/SO2_D2.1.3_COVID-19_AESI-update_V1.0_Part-2_09Nov2021.pdf.

[Google Académico](#)

[2]

F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, *et al.*

Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19

N Engl J Med, 383 (27) (2020), págs. 2603-2615

[View article](#)

[CrossRefGoogle Académico](#)

[3]

L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, *et al.*

Eficacia y seguridad de la vacuna ARNm-1273 contra el SARS-CoV-2

N Engl J Med, 384 (5) (2021), págs. 403-416

[View article](#)

[CrossRefGoogle Académico](#)

[4]

J. Sadoff, G. Gray, A.n. Vandebosch, V. Cárdenas, G. Shukarev, B. Grinsztejn, *et al.*

Seguridad y eficacia de la vacuna de dosis única Ad26.COV2.S contra el Covid-19

N Engl J Med, 384 (23) (2021), págs. 2187-2201

[View article](#)

[CrossRefVer en ScopusGoogle Académico](#)

[5]

Ministerio de Salud del Canadá. Búsqueda de información clínica sobre medicamentos y dispositivos médicos [Internet]. 2019 [citado 2021 Nov 9]. Disponible en: <https://clinical-information.canada.ca/>.

[Google Académico](#)

[6]

Administración de Alimentos y Medicamentos. Comité Asesor de Materiales de la Reunión, Vacunas y Productos Biológicos Relacionados [Internet].

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. 2022 [citado 2022 Feb 18]. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee/meeting-materials-vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee>.

[Google Académico](#)

[7]

Ley B. SO2-D2.1.2 Lista de prioridades de COVID-19 Eventos adversos de especial interés: Actualización trimestral diciembre 2020 [Internet]. 2020 Dic [citado 2020 Dec 20]. Disponible en: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update-23Dec2020-review_final.pdf.

[Google Académico](#)

[8]

Pfizer. PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocolo C4591001 [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 17]. Disponible en:

https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf.

[Google Académico](#)

[9]

Pfizer-BioNTech. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (BNT162, PF-07302048) VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT. [citado 2021 Dec 20]; Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144246/download#page=87>.

[Google Académico](#)

[10]

Pfizer. Final Analysis Interim Report: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals (Protocolo C4591001) [Internet]. [citado 2022 de mayo de 3]. Disponible en: <https://clinical-information.canada.ca/ci-rc/item/244906>; https://clinical-information.canada.ca/ci-rc-vu.pdf?file=m5/c45/c4591001-fa-interim-report-body_Unblinded_Redacted.pdf&id=244906.

[Google Académico](#)

[11]

Moderna. Documento informativo del patrocinador [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Feb 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144452/download>.

[Google Académico](#)

[12]

Moderna. Unblinded Safety Tables Batch 1 (DS2) [Internet]. [citado 2022 de mayo de 3]. Disponible en: [https://clinical-information.canada.ca/ci-rc-item/244946](https://clinical-information.canada.ca/ci-rc/item/244946); <https://clinical-information.canada.ca/ci-rc-vu.pdf?file=m5/5.3.5.1/m5351-mrna-1273-p301-p-unblinded-safety-tables-batch-1.pdf&id=244946>.

V. Amrhein, S. Greenland, B. McShane

Los científicos se levantan contra la significación estadística

Nature, 567 (7748) (2019), págs. 305-307, [10.1038/d41586-019-00857-9](https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9)

[_View PDF_](#)

This article is free to access.

[Google Académico](#)

Rafi Z, Greenland S. Herramientas semánticas y cognitivas para ayudar a la ciencia estadística: reemplazar la confianza y la importancia por la compatibilidad y la sorpresa. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2020 Septiembre 30;20(1):244. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-01105-9>.

[Google Académico](#)

Administración de Alimentos y Medicamentos. Autorización de uso de emergencia para el memorando de revisión de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Feb 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144416/download>.

[Google Académico](#)

Administración de Alimentos y Medicamentos. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Memorandum de revisión de la FDA [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Feb 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144673/download>.

[Google Académico](#)

Administración de Alimentos y Medicamentos. Memorandum de revisión de la EUA de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech [Internet]. 2020 Dec [citado 2022 Mar 30]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144416/download>.

[Google Académico](#)

Administración de Alimentos y Medicamentos. Resultados iniciales del monitoreo de seguridad casi en tiempo real de las vacunas COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 2022 Mar 30]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/initial-results-near-real-time-safety-monitoring-covid-19-vaccines-persons-aged-65-years-and-older>.

[Google Académico](#)

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Eventos adversos seleccionados informados después de la vacunación contra COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 2021 de mayo de 28]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>.

[Google Académico](#)

Krug A, Stevenson J, Høeg TB. BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2022 Mayo;52(5):e13759. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13759>.

[Google Académico](#)

S. Dutta, R. Kaur, J. Charan, P. Bhardwaj, S.R. Ambwani, S. Babu, *et al.* Análisis de eventos adversos neurológicos notificados en VigiBase a partir de vacunas contra la COVID-19

Cureus, 14 (1) (2022), p. e21376, [10.7759/CUREUS.21376](https://doi.org/10.7759/CUREUS.21376)

[_View PDF_](#)

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Montano D. Frecuencia y asociaciones de reacciones adversas de las vacunas COVID-19 notificadas a los sistemas de farmacovigilancia de la Unión Europea y Estados Unidos. *Frente Salud Pública* [Internet]. 2021;9:756633. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.756633>.

[Google Académico](#)

Jeet Kaur R, Dutta S, Charan J, Bhardwaj P, Tandon A, Yadav D, *et al.* Eventos adversos cardiovasculares informados de las vacunas COVID-19: un estudio basado en la base de datos de la OMS. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021 Julio 27;14:3909–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S324349>.

[Google Scholar](#)

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Standard Operating Procedures for COVID-19 (as of 29 January 2021) [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/VAERS-v2-SOP.pdf>.

[Google Scholar](#)

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Publicaciones sobre seguridad de las vacunas [Internet]. 2022 [citado 2022 Mar 31]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/research/publications/index.html>.

[Google Académico](#)

M. Patone, L. Handunnetthi, D. Saatci, J. Pan, S.V. Katikireddi, S. Razvi, *et al.*

Complicaciones neurológicas después de la primera dosis de las vacunas COVID-19 y la infección por SARS-CoV-2

Nat Med, 27 (12) (2021), págs. 2144-2153, [10.1038/s41591-021-01556-7](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7)

[_View PDF_](#)

This article is free to access.

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

M.J. Jabagi, J. Botton, M. Bertrand, A. Weill, P. Farrington, M. Zureik, *et al.*

Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar después de la vacuna BNT162b2 ARNm COVID-19 en personas de 75 años o más

JAMA, 327 (1) (2022), págs. 80-82, [10.1001/jama.2021.21699](https://doi.org/10.1001/jama.2021.21699)

[_View PDF_](#)

This article is free to access.

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

N. Barda, N. Dagan, Y. Ben-

Shlomo, E. Kepten, J. Waxman, R. Ohana, *et al.*

Seguridad de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19 en un entorno nacional

N Engl J Med, 385 (12) (2021), págs. 1078-1090, [10.1056/NEJMoa2110475](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475)

[View article](#)

[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Mörl F, Günther M, Rockenfeller R. ¿Es la relación daño-beneficio un criterio clave en la aprobación de vacunas? *Fronteras en Medicina* [Internet]. 2022;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.879120>.
[Google Académico](#)

Greenhalgh T, Fisman D, Cane DJ, Oliver M, Macintyre CR. Adaptarse o morir: cómo la pandemia hizo que el cambio de EBM a EBM + fuera más urgente. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2022 Julio 19;bmjebm – 2022–111952. Disponible en: <https://ebm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjebm-2022-111952>.
[Google Académico](#)

L.M. Hampton, R. Aggarwal, S.J.W. Evans, B. Ley

Determinación general de la causalidad entre las vacunas Covid-19 y los posibles eventos adversos

Vacuna, 39 (10) (2021), pp. 1478-1480, [10.1016/j.vaccine.2021.01.057](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.057)
[Ver PDF](#)[Ver artículo](#)[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shoaibi A, Rao G, Sena AG, et al. Caracterización de las tasas de incidencia de fondo de eventos adversos de especial interés para las vacunas covid-19 en ocho países: estudio de cohorte de red multinacional. *BMJ* [Internet]. 2021 Jun 14 [citado 2022 Mar 28];373. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1435>.
[Google Académico](#)

Lash TL, Fox MP, Fink AK. Aplicación del análisis cuantitativo de sesgo a los datos epidemiológicos [Internet]. Springer Nueva York; 2009. 192 págs. Disponible en: <https://play.google.com/store/books/details?id=a32fDAEACAAJ>.
[Google Académico](#)

MacLehose RF, Ahern TP, Lash TL, Poole C, Greenland S. La importancia de hacer suposiciones en el análisis de sesgos. *Epidemiología* [Internet]. 2021 Septiembre 1;32(5):617–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000001381>.
[Google Académico](#)

Greenland S. Comentario invitado: Tratar con las inevitables deficiencias del análisis de sesgo-y todos los análisis. *Am J Epidemiol*. 2021 Agosto 1;190(8):1617–21. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/aje/kwab069>.
[Google Scholar](#)

H.M. Krumholz, J.S. Ross, A.H. Presler, D.S. Egilman

What have we learnt from Vioxx?

BMJ, 334 (7585) (2007), pp. 120-123, [10.1136/bmj.39024.487720.68](https://doi.org/10.1136/bmj.39024.487720.68)
[_View PDF_](#)
[View in ScopusGoogle Scholar](#)

S.E. Nissen, K. Wolski

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

N Engl J Med, 356 (24) (2007), pp. 2457-2471, [10.1056/NEJMoa072761](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761)
[View article_](#)
[View in ScopusGoogle Scholar](#)

Anderson S. CBER Plans for Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness [Internet]. VRBPAC Meeting; 2020 Oct 22 [cited 2022 Jul 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/143557/download#page=17>.
[Google Scholar](#)

Anderson S. An Update of FDA Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness [Internet]. VRBPAC Meeting; 2021 Feb 26 [cited 2022 Jul 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/146268/download#page=8>.

Anderson S. FDA Updates of COVID-19 Vaccine Safety Activities [Internet]. VRBPAC Meeting; 2021 Jun 10 [cited 2022 Jul 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/150051/download#page=9>.

[Google Scholar](#)

Food and Drug Administration. Background Rates of Adverse Events of Special Interest for COVID-19 Vaccine Safety Monitoring [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://bestinitiative.org/wp-content/uploads/2022/01/C19-Vax-Safety-AESI-Bkgd-Rate-Protocol-FINAL-2020.pdf#page=12>.

[Google Scholar](#)

Pfizer. 5.3.6 Cumulative analysis of post-authorization adverse event reports of PF-07302048 (BNT162b2) received through 28-Feb-2021 [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Jul 19]. Available from: https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/04/reissue_5.3.6-postmarketing-experience.pdf#page=30.

[Google Scholar](#)

A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal, N. Nair, S. Mahajan, T.S. Sehrawa t, *et al.*

Extrapulmonary manifestations of COVID-19

Nat Med, 26 (7) (2020), pp. 1017-1032, [10.1038/s41591-020-0968-3](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3)

[_View PDF_](#)

This article is free to access.

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Y. Lei, J. Zhang, C.R. Schiavon, M. He, L. Chen, H. Shen, *et al.*

SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2

Circ Res, 128 (9) (2021), pp. 1323-

1326, [10.1161/CIRCRESAHA.121.318902](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902)

[View article_](#)

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, Jefferson T, Doshi P. Transparencia de los ensayos de vacunas COVID-19: decisiones sin datos. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2021 de agosto de 9; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111735>.
[Google Académico](#)

Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Vacunas y tratamientos Covid-19: debemos tener datos sin procesar, ahora. *BMJ* [Internet]. 2022 Enero 19;376:o102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o102>.
[Google Académico](#)

Benn CS, Schaltz-Buchholzer F, Nielsen S, Netea MG, Aaby P. Ensayos clínicos aleatorios de vacunas COVID-19: ¿Las vacunas de vectores de adenovirus tienen efectos beneficiosos no específicos? [Internet]. 2022 [citado 2022 de mayo de 9]. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=4072489>.
[Google Académico](#)

M.H. Murad, S. Saadi

La medicina basada en la evidencia ya se ha adaptado y está muy viva

BMJ Medicina basada en la evidencia (2022), [10.1136/BMJEBM-2022-112046](https://doi.org/10.1136/BMJEBM-2022-112046),
<https://ebm.bmj.com/content/early/2022/07/19/bmjebm-2022-112046>,
consultado el 22 de agosto de 2022
[View article](#)
[Google Académico](#)

Un Munro

El fracaso de la evidencia pandémica

<https://alasdairmunro.substack.com/p/the-pandemic-evidence-failure> (2022), consultado el 22 de agosto de 2022
[Google Académico](#)

S Mansanguan, P Charunwatthana, W Piyaphanee, W Dechkhajorn, A Poolcharoen, C Mansanguan

Manifestación cardiovascular de la vacuna BNT162b2 ARNm COVID-19 en adolescentes

Trop. Med. Infect. Dis., 7 (8) (2022), pág. 196, [10.3390/tropicalmed7080196](https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080196)
[_View PDF_](#)
[Ver en Scopus](#)[Google Académico](#)

Citado por (17)

- [Modelos SEIR a la luz del realismo crítico: una crítica de las afirmaciones exageradas sobre la efectividad de las vacunas Covid 19](#)
2023, Futuros
Mostrar resumen
- [Cómo usar los medicamentos antivirales COVID-19 en pacientes con enfermedad renal crónica](#)
2023, Fronteras en Farmacología
- [Un estudio transversal para evaluar la seguridad de la vacuna ARNm-COVID-19 entre niños indios \(5-17 años\) que viven en Arabia Saudita](#)
2023, Vacunas
- [Efectividad de la vacuna de ARNm COVID-19 contra personas mayores frágiles](#)
2023, Medicina (Lituania)
- [Seguridad de las vacunas COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes, en pacientes con problemas cardíacos y en la población sana](#)
2023, Patógenos
- [Efectividad de la vacunación mixta para prevenir la infección por la variante Omicron del SARS-CoV-2 en Taiwán: un estudio de control con prueba negativa](#)
2023, SSRN