

**CONTRATO ENTRE EL MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES Y LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS E INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G. MALBRÁN"**

Entre el MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES, representado en este acto por el Ministro de Salud Nicolás KREPLAK, en adelante denominado "EL MINISTERIO", con domicilio legal a todos sus efectos en Av. 51 N° 1120, de la ciudad y partido de La Plata, provincia de Buenos Aires, por una parte; y por la otra la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS E INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G. MALBRÁN", representada en este acto por su Titular, Pascual Armando FIDELIO, en adelante "ANLIS", con domicilio legal a todos sus efectos en Avenida Vélez Sarsfield 691 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, denominadas en conjunto "LAS PARTES", acuerda celebrar el presente contrato, en adelante "EL CONTRATO", sujeto a las siguientes cláusulas, y, previamente exponen:

**CONSIDERANDO:**

Que, con fecha 1° de junio de 2023 se celebró un acuerdo entre ANLIS y THE TASK FORCE FOR GLOBAL HEALTH, INC., para la implementación del Proyecto "Evaluación de la campaña de vacunación contra COVID-19 en Argentina: eficacia de la vacuna contra COVID19 mediante el uso de registros nominales de información sanitaria", en adelante "EL ESTUDIO".

Que, en el marco del acuerdo mencionado en el párrafo anterior, "ANLIS" se compromete a administrar los fondos del precio acordado con THE TASK FORCE FOR GLOBAL HEALTH, INC.

Que, para el efectivo desarrollo del mencionado Proyecto en la Provincia de Buenos Aires, se realizará "EL ESTUDIO" sujeto a las especificaciones, metodología y objetivos de su respectivo Protocolo "Evaluación de la campaña de vacunación contra COVID-19 en Argentina: la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 mediante el uso de

registros nominales de información en salud" del 2 de marzo del 2022, en adelante "EL PROTOCOLO".

Que toda la documentación referenciada se adjunta al presente como ANEXO UNICO.

#### **PRIMERA: OBJETO**

El objeto de "EL CONTRATO" es la ejecución de "EL ESTUDIO" que se desarrollará en la Provincia de Buenos Aires, designándose como centro al HOSPITAL INTERZONAL ESPECIALIZADO DE AGUDOS Y CRÓNICOS "SAN JUAN DE DIOS" de La Plata, dependiente de "EL MINISTERIO", en consideración con los lineamientos expuestos mediante "EL PROTOCOLO" que se incorpora como ANEXO ÚNICO al presente. ANLIS transferirá a "EL MINISTERIO" la suma total de DÓLARES ESTADOUNIDENSES TREINTA Y OCHO MIL CUATROCIENTOS (USD 38.400) en todo concepto, por el plazo de vigencia del contrato, por prestar la locación, datos y gestión de los mismos para la ejecución de "EL ESTUDIO". El pago referenciado tendrá lugar luego de receptados por ANLIS los informes producidos por EL MINISTERIO, debidamente conformados por ANLIS.

"LAS PARTES" acuerdan y reconocen que los pagos a ser realizados a "EL MINISTERIO" serán en todos los casos, y sin excepciones, en moneda de curso legal, - pesos argentinos-, con lo cual, cualquier valor expresado en dólares estadounidenses será convertido a pesos argentinos al valor de tipo de cambio al momento de la acreditación de los fondos en las cuentas de ANLIS.

A la suma acordada en la Cláusula Primera se le descontarán las comisiones, tributos y demás cargos bancarios que correspondieren.

#### **SEGUNDA: MODALIDADES**

El pago de la suma acordada se realizará una vez formalizado el presente contrato –previa deducción de los importes que correspondan de acuerdo con lo previsto en la Cláusula Primera y de acuerdo a la disponibilidad presupuestaria de ANLIS dentro de los SESENTA (60) días hábiles contados a partir de la reunión de los recaudos recién señalados. La transferencia se realizará contra factura emitida por el MINISTERIO DE SALUD de la



Provincia de BUENOS AIRES.

### **TERCERA: PLAZO**

"EL CONTRATO" entrará en vigencia a partir de la fecha de su última firma y tendrá un plazo de duración de NOVENTA (90) días corridos contados a partir de la fecha recién indicada. Las partes de común acuerdo podrán prorrogar el presente por un plazo de hasta UN (1) año.

### **CUARTA: OBLIGACIONES Y RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES**

De conformidad con el objeto del presente contrato y "EL PROTOCOLO", ambas partes acuerdan que:

1. En relación a la ejecución de EL ESTUDIO se deberán observar y respetar en todo momento los derechos y deberes consagrados en la Ley Nacional N° 26.529 y modificatorias, su Decreto Reglamentario N° 1089/2012; y la Ley Provincial Nro. 14.464.
2. En relación a la ejecución de EL ESTUDIO se deberán observar y respetar en todo momento los valores y principios éticos universalmente proclamados, incluyendo las pautas y garantías exigidas por las Guías de Buena Práctica Clínica (GCP) y su armonización internacional (ICH), por la Declaración de Nüremberg, por la Declaración de Helsinki, por la Declaración de Tokio, por las recomendaciones del Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) consus Documento de las Américas, la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y

los Derechos Humanos, la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (UNESCO), las Reglas éticas para la investigación en países subdesarrollados "Nuffield Council on Bioethics" y por las normas constitucionales, legales y reglamentarias vigentes en materia de investigación en seres humanos, y demás normas que en el futuro las sustituyan o las complementen.

3. En relación a la ejecución de EL ESTUDIO, el resguardo con carácter confidencial, en relación a la identidad e información de las personas alcanzadas en la ejecución de EL ESTUDIO, las cuales sólo podrán ser identificadas con su consentimiento informado, expreso mediante instrumento público.

4. En relación a la ejecución de EL ESTUDIO se respetarán en todo momento los lineamientos establecidos en EL PROTOCOLO.

5. ANLIS no representa ni extiende garantía alguna, expresa o implícita, respecto de la ejecución del ESTUDIO.

6. El presente CONTRATO se considera formalizado en consideración de la naturaleza del CENTRO HOSPITAL INTERZONAL ESPECIALIZADO DE AGUDOS Y CRÓNICOS "SAN JUAN DE DIOS" de La Plata y su dependencia con EL MINISTERIO, por lo que no se podrá ceder o transferir su posición en él sin acuerdo fehaciente de ambas partes.

7. El MINISTERIO designará a la/s personas/s referentes que asumirán la responsabilidad de la elaboración de informes y el acceso a los datos requeridos para el desarrollo del ESTUDIO.

8. LAS PARTES designarán a los referentes que tendrán a su cargo cualquier comunicación que demande la ejecución del presente contrato.

#### **QUINTA: RELACION ENTRE LAS PARTES**

En todas las circunstancias o hechos que tengan lugar como consecuencia del funcionamiento de "EL CONTRATO", "LAS PARTES" mantendrán la individualidad y autonomía de sus respectivas estructuras jurídicas, técnicas y administrativas, no



comprometiéndose aspectos patrimoniales ni presupuestarios, a excepción de los lineamientos acordados mediante la cláusula segunda.

Por medio de este contrato no se establece ninguna forma de sociedad, asociación o mandato, representación o agencia, consorcio o responsabilidad solidaria, asumiendo cada parte las obligaciones tributarias, laborales, de la seguridad social y de todo otro orden que pudieren corresponder.

"LAS PARTES" asumirán particularmente las responsabilidades que le correspondieran en forma exclusiva. Consiguientemente, no responderán por ningún hecho, acto, omisión, infracción, obligación o responsabilidad de ninguna especie atribuible a la otra parte.

#### **SEXTA: PAGO**

Conforme las previsiones de las cláusula primera y segunda, las partes acuerdan que ANLIS transferirá a "EL MINISTERIO" la suma total mediante depósito en la cuenta del Banco de la Provincia de Buenos Aires con N° de cuenta: 20000006343 y CBU: 0140999801200000063439, CUIT: 30-62698339-8.

Una vez ingresados los fondos a la cuenta, su distribución, pago y procedimiento será el establecido en la normativa provincial vigente y aplicable, conforme Sistema de Atención Médica Organizada (S.A.M.O).

#### **SEPTIMA: CONFIDENCIALIDAD**

"LAS PARTES" se comprometen a no difundir y a guardar reserva sobre la identidad de la entidad contratante con ANLIS mencionada en el considerando primero de este Contrato; sobre los aspectos metodológicos y científicos, procedimientos y/o resultados de las tecnologías utilizadas que "LAS PARTES" señalen como confidenciales en los términos de la Ley Nacional de Confidencialidad N° 24.766, y reglamentaciones, sin perjuicio de lo establecido en la Ley Nacional N° 27.275. En igual sentido, "LAS PARTES" se comprometen a no difundir y guardar reserva sobre datos personales,

conforme con las disposiciones de las Leyes Nacionales N° 25.326 y N° 26.529 y Leyes Provinciales N° 11.044 y N° 14.464.

#### **OCTAVA: RESOLUCIÓN DE CONFLICTOS**

"LAS PARTES" acuerdan expresamente que toda controversia o conflicto derivado de la interpretación o ejecución del presente, será resuelta directamente por ellas, a cuyo efecto se comprometen a realizar sus mayores esfuerzos para lograr una solución armónica, con sustento en las normas de buena fe y atendiendo a la común intención de ambas partes. Si pese a ello no se arribase a una solución, resuelven someterse a la Jurisdicción de los Juzgados Federales con asiento en Ciudad de Buenos Aires.

#### **NOVENA: DOMICILIOS**

Para todos los efectos derivados del presente, "EL MINISTERIO" constituye domicilio en Av. 51 N° 1120 de La Plata, y ANLIS en Av. Vélez Sarsfield 691, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (domicilios físicos y/o digitales), donde serán válidas todas las comunicaciones y notificaciones vinculadas con el desarrollo y aplicación de las cláusulas del presente contrato.

En prueba de conformidad con las cláusulas precedentes, se formaliza "EL CONTRATO" en dos (2) ejemplares de igual tenor y a un solo efecto, en la ciudad \_\_\_\_\_ Autónoma de Buenos Aires, a los 28 días del mes de DICIEMBRE del año 2023.

Dr. Nicolás Kreplak  
Ministro  
Ministerio de Salud de la  
Ciudad de Buenos Aires

Mgr. Pascual Armando Fidello  
Titular  
Administración Nacional de  
Laboratorios e Institutos de Salud  
ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"



**Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en Argentina mediante  
el uso de registros nominales de información en salud**

**Evaluation of the effectiveness of vaccines against COVID-19 in Argentina using nominal health information  
records**

15 de noviembre de 2021

14

## Índice de Contenido

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Investigadores Principales                                         | 3  |
| Coinvestigadores                                                   | 3  |
| 1. Resumen                                                         | 5  |
| 2. Antecedentes y justificación de la evaluación                   | 5  |
| 3. Objetivos                                                       | 6  |
| 3.1. Objetivo principal                                            | 6  |
| 3.2. Objetivos secundarios                                         | 6  |
| 4. Métodos                                                         | 6  |
| 4.1. Diseño de la evaluación                                       | 7  |
| 4.2. Población en estudio                                          | 7  |
| 4.3. Período de Evaluación                                         | 7  |
| 4.4. Recopilación y fuentes de datos                               | 7  |
| 4.4.1. <i>Definiciones principales</i>                             | 8  |
| 4.4.2. <i>Criterios de Inclusión</i>                               | 10 |
| 4.4.3. <i>Criterios de exclusión</i>                               | 10 |
| 4.4.4. <i>Flujo de datos</i>                                       | 10 |
| 4.4.5. <i>Estrategia de muestreo</i>                               | 11 |
| 4.4.6. <i>Tamaño de la muestra</i>                                 | 11 |
| 4.4.7. <i>Ingreso y gestión de datos</i>                           | 12 |
| 4.4.8. <i>Monitoreo de la calidad de los datos</i>                 | 12 |
| 4.5. <i>Análisis de datos</i>                                      | 13 |
| 4.5.1. <i>Análisis descriptivo</i>                                 | 13 |
| 4.5.2. <i>Medición del efecto (efectividad de la vacuna)</i>       | 13 |
| 4.5.3. <i>Análisis agrupados</i>                                   | 14 |
| 5. Consideraciones Éticas                                          | 15 |
| 5.1. Cumplimiento de los criterios éticos                          | 15 |
| 5.2. Confidencialidad de los datos                                 | 15 |
| 5.3. Beneficios indirectos para los participantes en la evaluación | 15 |
| 6. Divulgación de los resultados                                   | 15 |
| 7. Consideraciones logísticas                                      | 15 |
| 7.1. Coordinación                                                  | 15 |
| 7.2. Secuenciación genómica                                        | 16 |
| 7.3. Confirmación de los casos de SARS-CoV-2                       | 16 |
| 8. Cronograma de actividades                                       | 17 |



|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 9. Bibliografía                                | 17 |
| ANEXO 1: Ficha de verificación de elegibilidad | 19 |
| ANEXO 2: Formulario de recopilación de datos   | 20 |

#### Investigadores Principales

##### Comité nacional:

##### Investigadora principal:

- Nathalia Katz

##### Equipo DiCEI:

- Maria del Valle Juarez
- Rocio Nahir Barrios

##### Equipo Dirección de Epidemiología:

- Carla Voto

##### Equipo INEI-Malbrán:

- Elsa Baumeister
- Josefina Campos

Los Comités locales de implementación constaran de 3 (tres) referentes (carga de datos, recolección de datos y laboratorio). El estudio se realizará en 6 hospitales de las provincias de Buenos Aires, Chaco, Mendoza, Neuquén, Salta y CABA.

#### Coinvestigadores

| Nombre                    | Institución                                 | Función(es)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Juliette Morgan           | CDC - Oficina Regional para América del Sur | Coordinación y comunicación con los socios ejecutores, apoyo al diseño de evaluación y a las políticas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Roberto Freire            | CDC - Oficina Regional para América del Sur |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Anna Chard                | CDC - Atlanta                               | Apoyo en el diseño de la evaluación, el desarrollo de instrumentos y procedimientos operativos estandarizados, el diseño de la base de datos, la comprobación y el análisis de los datos provisionales no identificados con el fin de verificar paralelamente los hallazgos, la revisión de la literatura no convencional y la que ha sido revisada por los pares, la redacción de manuscritos y la comunicación de riesgos. |
| Sofia Arriola             | CDC - Atlanta                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leora Feldstein           | CDC - Atlanta                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Eduardo Azziz-Baumgartner | CDC - Atlanta                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Toni Whistler             | CDC - Atlanta                               | Asistencia técnica y apoyo a laboratorios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Leonard Peruski           | CDC - Atlanta                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



## 1. Resumen

En español: Las evaluaciones acerca de la efectividad de las vacunas (EV) contra la COVID-19 realizadas posteriormente a su introducción pueden responder a preguntas cruciales relacionadas con su utilización en contextos reales. Este protocolo de investigación propone una evaluación de la EV contra la COVID-19 en Argentina mediante un diseño de casos y controles de prueba negativa (*test-negative design*). El objetivo principal de este análisis es estimar la EV global de las vacunas contra COVID-19 en relación a la enfermedad tipo COVID-19 confirmada por RT-PCR con requerimiento de asistencia médica ambulatoria y con requerimiento de hospitalización en personas elegibles para la vacunación contra la COVID-19 que hayan consultado a centros seleccionados de Argentina. Los objetivos secundarios incluyen la estimación de dicha EV por grupo etario, sexo, estado de la vacunación, producto vacunal, plataforma vacunal, tiempo transcurrido desde la vacunación, variantes circulantes y condiciones preexistentes. El período de evaluación será entre el 01/01/2021 al 31/07/2022 (20 meses). Los datos se extraerán del sistema nacional de vigilancia en salud (SNVS) y del registro nominal de vacunación (NOMIVAC) e incluirán a los pacientes que forman parte de la población objetivo para la vacunación contra COVID-19 que hayan consultado por un evento clínico compatible con enfermedad tipo COVID-19 a los establecimientos de salud seleccionados a quienes se les realice una prueba de laboratorio para SARS-CoV-2 por RT-PCR entre los 14 días anteriores a 10 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas (FIS). A su vez, las muestras positivas para el SARS-CoV-2 se secuenciarán a efectos de identificar las variantes de preocupación (VOC, por su sigla en inglés) y las variantes de interés (VOI, por su sigla en inglés).

En inglés: Post-introduction evaluations of the effectiveness of COVID-19 vaccines (VE) can answer crucial questions regarding their use in real-world settings. This research protocol proposes an evaluation of VE against COVID-19 in Argentina through a design of cases and controls of negative test (*test-negative design*). The main objective of this analysis is to estimate the global effectiveness in relation to COVID-19 confirmed by RT-PCR requiring outpatient medical assistance and requiring hospitalization in people eligible for vaccination against COVID-19 that have consulted selected centers in Argentina. Secondary objectives include the estimation of VE by age group, sex, vaccination status, vaccine product, vaccine platform, time since vaccination, circulating variants, and pre-existing conditions. The evaluation period will be between 01/01/2021 to 07/31/2022 (20 months). The data will be extracted from the national health surveillance system (SNVS) and the nominal vaccination registry (NOMIVAC) and will include patients who are part of the target population for the COVID-19 vaccine who have consulted for a compatible clinical event with COVID-19 type disease to selected health facilities that undergo a SARS-CoV-2 laboratory test by RT-PCR between 14 days before at 10 days after the date of onset of symptoms. In turn, SARS-CoV-2 positive samples will be sequenced to identify Variants of Concern (VOC) and Variants of Interest (VOI).

## 2. Antecedentes y justificación de la evaluación

El desarrollo de vacunas eficaces y seguras contra la COVID-19 y su posterior implementación resulta una estrategia fundamental para reducir la incidencia de la enfermedad, las hospitalizaciones y las muertes relacionadas, pudiendo limitar el impacto de la pandemia. El desafío de obtener estas vacunas en el menor tiempo posible, sin comprometer ninguno de los principios de seguridad, eficacia y calidad necesarios para su autorización por parte de las agencias regulatorias, se ha acelerado gracias a los esfuerzos de colaboración internacional. Como resultado de un proceso de escala mundial sin precedentes ha tenido lugar el desarrollo de distintas vacunas contra la COVID-19 basadas en diversas plataformas tecnológicas que permiten generar una respuesta inmunitaria activa contra el virus SARS-CoV-2. Hasta el 29 de septiembre de 2021, más de 280 vacunas se encuentran en desarrollo preclínico o clínico y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha autorizado 7 para uso de emergencia:



BNT162b2 producida por Pfizer/BioNTech, AZD1222 producida por Oxford/AstraZeneca, mRNA-1273 producida por Moderna, Ad26.COVS.2.S producida por Janssen (Johnson & Johnson), Covishield producida por el Instituto Serum de la India, BBIBP-CorV (Vero Cells) producida por Sinopharm (Beijing) y CoronaVac producida por Sinovac.<sup>1</sup>

Al considerar que hay muchos factores que influyen en la EV en las situaciones reales, tales como el transporte, el almacenamiento, la integridad de la cadena de frío y la forma en que se vacuna a los pacientes, la evaluación del rendimiento de la vacuna contra la COVID-19 en casos reales es clave para comprender los riesgos y los beneficios de los programas de vacunación. Además, los participantes en los ensayos de vacunas suelen corresponder a grupos poblacionales jóvenes y saludables, por lo que las personas que recibirán las vacunas en una situación real no están plenamente representadas en esos ensayos. Si bien la evidencia sobre efectividad de la vacuna contra COVID-19 ha ido en aumento, aún es limitada, siendo primordial contar con datos locales. Los estudios sobre la EV posteriores al otorgamiento de la licencia de las vacunas contra las COVID-19 pueden aportar pruebas sobre el impacto de las vacunas por grupos de edad, por vacuna, condiciones médicas subyacentes, duración de la protección de la vacuna, número de dosis aplicadas, y ante las VOC y VOI.

Existe amplia experiencia a nivel regional vinculada a la evaluación de la efectividad de vacunas, dado que varios países de América Latina participan en la Red para la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la influenza en Latinoamérica y el Caribe (REVELAC), liderada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dicha red publica anualmente datos de la EV contra la influenza entre las personas hospitalizadas con infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) contribuyendo al informe mundial<sup>2</sup> de la EV contra la influenza y que ahora se está adaptando para evaluar la EV contra la COVID-19. Esta red utiliza el diseño de casos y controles de prueba negativa (*test-negative design*-TND) para evaluar la EV para prevenir la enfermedad entre quienes solicitan asistencia médica y están hospitalizados, lo que es esencial para evaluar los programas de vacunación en toda la región y también para comunicar la importancia de la vacunación a las subpoblaciones indecisas. Aunque la REVELAC es un elemento importante para la vacunación regional, sólo utiliza la información de los registros de vigilancia y vacunación de las personas hospitalizadas en los centros de salud centinela (no en los entornos ambulatorios) y no puede diferenciar a las personas con o sin exposición previa al contagio por SARS-CoV-2 antes de la vacunación contra la COVID-19. Por lo tanto, los descubrimientos a los que ha llegado la REVELAC se complementarán idealmente con las evaluaciones adicionales de la vacuna para lograr una mejor comprensión del impacto de la vacunación con relación al contagio en la comunidad, según el producto y la variante de interés durante la fase de desarrollo de la epidemia SARS-CoV-2.

Al igual que otros países de la región, Argentina inició la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en diciembre de 2020 a partir de la implementación del "Plan estratégico para la vacunación contra COVID-19" cuyo propósito es disminuir la morbilidad-mortalidad y el impacto socio-económico ocasionados por la COVID-19.<sup>3</sup> De esta forma, se definió la priorización y escalonamiento de la población objetivo a vacunar (POV) en función de criterios científicos y éticos, en una situación de disponibilidad progresiva de dosis de vacunas; considerando la protección de los grupos con mayor riesgo, junto a grupos de población estratégicos necesarios para asegurar el desarrollo de actividades prioritarias. Las vacunas fueron provistas por el Estado Nacional para todos los que integraron la POV garantizando el registro informático de las vacunas aplicadas de forma nominal en el Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NOMIVAC), incluyendo distintas vacunas tales como Sputnik V (Instituto Gamaleya)<sup>4</sup>, Covishield (Serum Institute)<sup>5</sup>, Vaxzevria (AstraZeneca), BBIBP-CorV (Sinopharm)<sup>6</sup>, Spikevax (Moderna)<sup>7</sup>, Convidecia (Cansino)<sup>8</sup> y Comirnaty (Pfizer-BioNTech)<sup>9</sup>. El objetivo de esta investigación es evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 frente a la enfermedad confirmada por PCR en personas elegibles



para la vacunación que requieren asistencia ambulatoria u hospitalización en centros seleccionados de la Argentina.

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo principal

Estimar la EV global de las vacunas contra COVID-19 en personas elegibles para la vacunación frente a:

- a) La COVID-19 confirmada por RT-PCR con asistencia médica ambulatoria
- b) La COVID-19 confirmada por RT-PCR con requerimiento de hospitalización

#### 3.2. Objetivos secundarios

- Estimar la EV contra la COVID-19 en personas asistidas en forma ambulatoria y en hospitalizados de acuerdo a:
  - Grupo etario
  - Sexo
  - Esquema por producto vacunal
  - Esquema por plataforma vacunal
  - Tiempo transcurrido desde la vacunación a intervalo mensual
  - Resultado de secuenciación (variantes circulantes)
  - Condiciones preexistentes
- Estimar la EV global respecto de la gravedad de la COVID-19 en relación al requerimiento de hospitalización en sala general, en unidad cerrada y mortalidad.

### 4. Métodos

#### 4.1. Diseño de estudio

Se realizará un estudio observacional, multicéntrico de casos y controles con prueba negativa (TND) que incluirá los casos positivos y controles negativos para SARS-CoV-2 por RT-PCR en la población objetivo de vacunación contra COVID-19 durante el periodo comprendido entre 01/01/2021 al 31/07/2022 (20 meses).

#### 4.2. Población en estudio

Personas que formen parte de la población objetivo de vacunación contra COVID-19 a nivel nacional que consulten por un evento clínico compatible con enfermedad tipo COVID-19 a los establecimientos de salud seleccionados a quienes se les realice una prueba de laboratorio de SARS-CoV-2 por RT-PCR entre los 14 días anteriores y 10 días posteriores a la FIS.

- Población objetivo de vacunación contra la COVID-19: todas aquellas personas que se encuentren dentro de los grupos poblacionales a los que esté dirigida la campaña de vacunación contra COVID-19 de acuerdo con los lineamientos nacionales vigentes al momento de la consulta en los establecimientos de salud seleccionados y que no presenten ninguna contraindicación para la vacunación.
- Evento clínico compatible con COVID-19: todas aquellas personas que cumplan con la definición de caso sospechoso de COVID-19 según lineamientos nacionales vigentes al momento de la consulta y por tanto sean notificados bajo un evento clínico de sospecha de COVID-19 al SNVS. Cada evento clínico compatible con enfermedad tipo COVID-19 será seguido hasta su resolución independientemente del resultado de las pruebas de laboratorio de SARS-CoV-2.



#### 4.3. Período de estudio

El periodo comprendido entre 01/01/2021 al 31/07/2022 (20 meses).

#### 4.4. Recopilación y fuentes de datos

Los casos y los controles se identificarán a través de los registros sucesivos al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) y del Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NOMIVAC), en los cuales se consignan los datos demográficos de los pacientes, las comorbilidades, las manifestaciones de síntomas y los diagnósticos clínicos, los resultados de la hospitalización, las pruebas y los resultados de laboratorio, además del historial de vacunación (incluidas las fechas y los tipos de vacunas).

La notificación al SNVS de casos sospechosos de COVID-19 es de carácter obligatorio, nominal e inmediato a partir del 22 de enero del año 2020. Se notifica además los resultados de laboratorio, que permiten clasificar a cada caso como confirmado o descartado. Al igual que en el resto de las enfermedades de notificación obligatoria, la de COVID-19 se realiza mediante el SNVS 2.0. El evento "Caso sospechoso de COVID-19, influenza y otros virus respiratorios", que incluye tanto a los casos sospechosos como a los confirmados y a los descartados, se encuentra en el grupo de eventos "Infecciones respiratorias agudas (IRA)". La notificación la efectúan los equipos de salud y las áreas de epidemiología locales, que, a su vez, llevan adelante las tareas de investigación epidemiológica, incluida la búsqueda de contactos.<sup>10</sup> El NOMIVAC permite registrar cada aplicación de una vacuna que recibe una persona, detallando la fecha, dosis, lote y establecimiento, entre otros datos relevantes. Con esta mecánica, se apunta a mantener actualizadas y disponibles todas las aplicaciones recibidas por cada ciudadano. Esta información confluye junto con otros datos de salud de manera centralizada los distintos registros asociados a un mismo ciudadano en un repositorio único e individual. De este modo, se garantiza la unicidad de los datos de identificación de las personas que pueden mantenerse al día y ser consultados en forma permanente desde el sistema. De esta manera, el NOMIVAC permite homogeneizar las bases de datos y el circuito de información de las coberturas de vacunación. Este modelo de gestión informatizada a través de un registro nominalizado brinda a todos los niveles sanitarios la posibilidad de contar con datos actualizados, consistentes y confiables. Por otra parte, ofrece al ciudadano el acceso a su ficha, donde puede consultar su propio historial de vacunación al día.<sup>11</sup>

##### 4.4.1. Definiciones principales

- **Variables de resultado**

- *Enfermedad tipo COVID-19 con asistencia médica ambulatoria:* Pacientes que presenten un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 que soliciten atención médica en alguno de los centros seleccionados y tengan permanencia de menos de 24 horas en el hospital.
- *Enfermedad tipo COVID-19 con requerimiento de hospitalización:* Pacientes que presenten un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 que soliciten atención médica en alguno de los centros seleccionados y tengan permanencia mayor o igual a 24 horas en el hospital.

- **Gravedad de la COVID-19:**

- *Enfermedad tipo COVID-19 con requerimiento de hospitalización en sala general:* Pacientes que presenten un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 que soliciten atención médica en alguno de los centros seleccionados y tengan permanencia mayor o igual a 24 horas en el hospital sin requerimiento de internación en unidad cerrada.
- *Enfermedad tipo COVID-19 con requerimiento de hospitalización en unidad cerrada sin requerimiento de ARM:* Pacientes que presenten un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 que soliciten atención médica en alguno de los centros seleccionados



y tengan permanencia mayor o igual a 24 horas en el hospital con requerimiento de internación en unidad cerrada sin requerimiento de ARM.

- Enfermedad COVID-19 con requerimiento de hospitalización en unidad cerrada con requerimiento de ARM: Pacientes que presenten un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 que soliciten atención médica en alguno de los centros seleccionados y tengan permanencia mayor o igual a 24 horas en el hospital con requerimiento de internación en unidad cerrada con requerimiento de ARM.
  - Enfermedad tipo COVID-19 con fallecimiento por dicha causa: Pacientes que presenten un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 cuyo desenlace sea la muerte.
- **Definición de Caso y elegibilidad:** Paciente que forme parte de la población en estudio que tenga resultado positivo en una o más pruebas de SARS-CoV-2 por medio de RT-PCR en una muestra tomada en el momento o durante los 14 días anteriores a la fecha de consulta y hasta 10 días posteriores a la FIS. En caso de haberse realizado más de una prueba para el mismo evento clínico, se seleccionará la primera prueba con resultado positivo.
  - **Definición de Control y elegibilidad:** Paciente que forme parte de la población en estudio, que tenga un resultado negativo en la prueba de SARS-CoV-2 por medio de RT-PCR en una muestra tomada en el momento o durante los 14 días anteriores a la fecha de consulta y que no presente una prueba de SARS-CoV-2 positiva en los 10 días posteriores a la FIS. En caso de haberse realizado más de una prueba para el mismo evento clínico, se seleccionará la primera prueba con resultado negativo adjudicada a ese evento clínico. Puede presentar una muestra positiva para otros virus respiratorios.

Otras consideraciones sobre elegibilidad:

A lo largo de todo el periodo de estudio, una persona que forme parte de la población en estudio puede consultar a los establecimientos de salud seleccionados por más de un evento compatible con enfermedad tipo COVID-19. Cada uno de esos eventos será seguido clínicamente hasta su resolución, pudiendo considerarse independiente uno del otro si así correspondiera incorporándose sucesivas veces al estudio, siempre y cuando cumplan en primer lugar con los criterios de inclusión y exclusión y, en segundo lugar, con las siguientes premisas:

- Cada persona podrá contribuir con hasta 3 eventos clínicos diferentes siempre y cuando exista un periodo de mejoría de los síntomas entre cada uno de ellos. Sin embargo, para dar cumplimiento a los criterios de inclusión y exclusión, si el paciente fue incorporado como CASO, se deben cumplir 90 días desde el evento clínico previo (fecha de diagnóstico).

- 
- 1) Evento clínico asignado como CONTROL -> Periodo con mejoría de síntomas -> Evento clínico asignado como CONTROL.
  - 2) Evento clínico asignado como CASO -> Pasados 90 días de la fecha de diagnóstico previa -> Evento clínico asignado como CONTROL.
  - 3) Evento clínico asignado como CONTROL -> Periodo con mejoría de síntomas -> Evento clínico asignado como CASO.
  - 4) Evento clínico asignado como CASO -> Pasados 90 días de la fecha de diagnóstico previa -> Evento clínico asignado como CASO.

- **Exposición**

- Estado de la vacunación para esquemas de una, dos tres dosis y eventual refuerzo:



- No vacunado: persona que no haya recibido ninguna dosis o que haya recibido una primera dosis (para las vacunas que requieren dos dosis) dentro de los 14 días anteriores a la FIS.
- Parcialmente vacunado con una dosis: persona que haya recibido una primera dosis de la vacuna previo a los 14 días anteriores a la FIS y que aún no haya recibido la segunda dosis (para vacunas con esquema de una dosis).
- Parcialmente vacunado con dos o tres dosis: persona que haya recibido una primera dosis de la vacuna y que haya recibido su segunda dosis dentro de los 14 días anteriores a la FIS en un esquema de dos dosis o su tercera dosis dentro de los 14 días anteriores a la FIS en un esquema de tres dosis.
- Completamente vacunado: persona que haya recibido una primera dosis de la vacuna y que haya recibido su segunda dosis previo a los 14 días anteriores a la FIS en un esquema de dos dosis o su tercera dosis dentro de los 14 días anteriores a la FIS en un esquema de tres dosis. Persona que haya recibido una dosis (para vacunas con esquema de una dosis) previo a los 14 días de la FIS.
- Parcialmente vacunado con refuerzo: persona que haya recibido un esquema completo (de una, dos o tres dosis según corresponda) y una dosis de refuerzo dentro de los 14 días anteriores a la FIS.
- Completamente vacunado con refuerzo: persona que haya recibido un esquema completo (de una, dos o tres dosis según corresponda) y una dosis de refuerzo previo a los 14 días anteriores a la FIS.

#### 4.4.2. Criterios de Inclusión

Un paciente puede ser incluido en esta evaluación si:

- Pertenece a la población objetivo de vacunación contra la COVID-19 según la estrategia nacional y su estado de vacunación pueda constatarse a partir de los datos obtenidos del NOMIVAC.
- Consulta por un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 a los establecimientos de salud seleccionados habiendo sido notificado como tal al SNVS.
- Presenta una prueba de SARS-CoV-2 por RT-PCR en una muestra respiratoria adjudicada a dicho evento clínico en el SNVS entre los 14 días anteriores a la fecha de consulta y en un plazo máximo de 10 días posteriores a la FIS.
- Presenta datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y evolución completos y consistentes en el SNVS.

#### 4.4.3 Criterios de exclusión

Un paciente no puede ser incluido en esta evaluación si:

- No forma parte del grupo objetivo de vacunación COVID-19 según la estrategia nacional y/o tiene contraindicada la vacuna contra la COVID-19.
- Presenta una muestra respiratoria con un resultado por PCR no concluyente para SARS-CoV-2.
- Antecedente de infección por SARS-CoV-2 documentada por RT-PCR, LAMP o test de antígeno dentro de los 90 días anteriores a la fecha de inicio del episodio de COVID-19 actual.
- Presenta un estado de vacunación que no puede comprobarse a través de los expedientes médicos, el carnet de vacunación o el NOMIVAC.

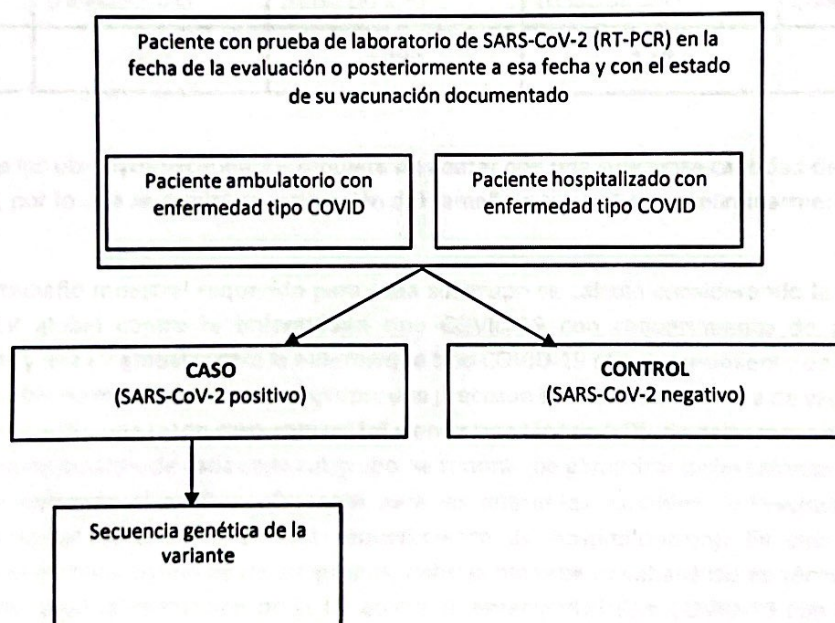
La ficha de verificación de elegibilidad está disponible en el ANEXO 1.



#### 4.4.4. Flujo de datos

Se identificarán todos los pacientes que solicitaron asistencia médica en los centros seleccionados, que pertenecen a la población objetivo de vacunación contra la COVID-19 en Argentina, y presentaron un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 y a los que se le solicitó una prueba de PCR para SARS-CoV-2 en el momento o durante los 14 días anteriores a la solicitud de asistencia médica y en un plazo máximo de 10 días posteriores a la FIS. Se valorará el cumplimiento de los criterios de inclusión y el no cumplimiento de los de exclusión y se procederá a la asignación de los pacientes como casos o controles en función de los resultados de las pruebas de PCR para SARS-CoV-2. En caso de presentar una prueba positiva para SARS-CoV-2 en muestra respiratoria, se procederá a la derivación de la muestra para su secuenciación genómica y determinación de mutaciones compatibles con VOI y VOC. En caso de presentar una prueba negativa se podrá derivar la muestra para el diagnóstico de otros virus respiratorios. Cada evento clínico compatible con enfermedad tipo COVID-19 será seguido hasta su resolución independientemente del resultado de las pruebas de laboratorio de SARS-CoV-2. Los casos y controles serán emparejados por fecha de admisión y por centro participante con el fin de minimizar los posibles sesgos relacionados con la exposición al virus y a la vacuna.

Figura 1. Flujo de datos



#### 4.4.5 Estrategia de muestreo

Para alcanzar el tamaño muestral adecuado y lograr representatividad poblacional, el estudio se llevará a cabo en 6 hospitales localizados en las distintas áreas geográficas del país. Los sitios serán seleccionados en función de las siguientes consideraciones:

- Situados en grandes aglomerados urbanos
- Instituciones con servicio de consulta ambulatoria, internación en sala general y en unidad de cuidados críticos
- Contar con laboratorio con capacidad de realizar RT-PCR para COVID-19 y con circuito establecido de envío de muestras con el laboratorio nacional de referencia INEI -ANLIS
- Contar con capacidad para el registro y la carga de casos sospechosos de COVID-19 al SNVS



#### 4.4.6. Tamaño de la muestra

El objetivo primario de este estudio implica estimar la EV contra la COVID-19 con requerimiento de asistencia médica ambulatoria y con requerimiento de hospitalización de las personas elegibles para la vacunación contra la COVID-19. Para realizar dichas estimaciones se calculó un tamaño muestral de acuerdo con los siguientes parámetros: una EV global contra COVID-19 con requerimiento de asistencia médica ambulatoria de 60% y una EV global contra COVID-19 con requerimiento de hospitalización de 80%, una precisión  $\pm 10\%$ , una cobertura de vacunación global de 50%, una razón caso-control 1:4 y error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05.

##### Tamaño muestral estimado para el cumplimiento de objetivo primario:

| Objetivo primario | EV para COVID-19 con requerimiento de asistencia médica <u>ambulatoria</u> |                                    | EV para COVID-19 con requerimiento de <u>hospitalización</u> |                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                   | Número de casos (relación 1:4)                                             | Número de controles (relación 1:4) | Número de casos (relación 1:4)                               | Número de controles (relación 1:4) |
| Total             | 371                                                                        | 1484                               | 137                                                          | 548                                |

El cumplimiento de los objetivos secundarios requiere de contar con una suficiente cantidad de casos y controles en cada subgrupo, por lo que se realizó la estimación del tamaño muestral que preliminarmente interesa incluir en el subanálisis.

De esta forma, el tamaño muestral requerido para cada subgrupo se calculó considerando la EV esperada para cada resultado (EV global contra la enfermedad tipo COVID-19 con requerimiento de asistencia médica ambulatoria de 60% y una EV global contra la enfermedad tipo COVID-19 con requerimiento de hospitalización de 80%) para cada variable de resultado en ese subgrupo, una precisión  $\pm 10\%$ , una cobertura de vacunación estimada para dicho subgrupo (50%), una razón caso-control 1:4 y error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05. Se debe tener en cuenta que para poder cumplir con el subanálisis de cada subgrupo, se tendrá que garantizar dicho tamaño muestral de casos y controles (n), permitiendo el análisis inferencial para las diferentes variables de resultado (COVID-19 con asistencia médica ambulatoria/COVID-19 con requerimiento de hospitalización). En caso de no llegar al reclutamiento necesario para alguno de los subgrupos, debería omitirse su subanálisis en términos inferenciales. A modo de ejemplo, para la estimación de la EV contra la enfermedad tipo COVID-19 con requerimiento de hospitalización en el subgrupo de mayores de 85 años, habría que reclutar 137 casos y 548 controles mayores de 60 años con enfermedad COVID-19 con requerimiento de hospitalización.

[https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine\\_effectiveness-measurement\\_tool-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement_tool-2021.1)

##### Tamaño muestral estimado para el cumplimiento de objetivos secundarios:

| Variable | Subgrupo | EV para COVID-19 con requerimiento de asistencia médica <u>ambulatoria</u> | EV para COVID-19 con requerimiento de <u>hospitalización</u> |
|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|



|                              |                                                        | Número de casos (relación 1:4) | Número de controles (relación 1:4) | Número de casos (relación 1:4) | Número de controles (relación 1:4) |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Grupo etario                 | Más de 60 años                                         | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | 12 a 59 años                                           | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Menos de 11 años                                       | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
| Sexo                         | Femenino                                               | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Masculino                                              | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
| Esquema por producto vacunal | Incompleto                                             | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Completo heterólogo                                    | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Completo homólogo Sputnik V                            | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Completo homólogo ChAdOx1-S AstraZeneca/ de CoviShield | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Completo homólogo Sinopharm                            | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |
|                              | Completo homólogo Moderna                              | 371                            | 1484                               | 137                            | 548                                |

|                                                                                                  |                                             |     |      |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|------|-----|-----|
|                                                                                                  | Completo homólogo Pfizer BioNtech Comirnaty | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Completo Cansino                            | 371 | 1484 | 137 | 548 |
| Esquema por plataforma vacunal                                                                   | Completo homólogo a virus replicativo       | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Completo homólogo inactivada                | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Completo homólogo ARNm                      | 371 | 1484 | 137 | 548 |
| Tiempo transcurrido desde la vacunación a intervalo mensual                                      | Por cada mes (20 meses)                     | 371 | 1484 | 137 | 548 |
| Resultado de secuenciación (solo para eventos clínicos que sean CASOS con muestras secuenciadas) | Sin mutaciones compatibles con VOC/ VOI     | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Con mutaciones compatibles para VOC         | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Con mutaciones compatibles para VOI         | 371 | 1484 | 137 | 548 |
| Condiciones preexistentes                                                                        | Gestación                                   | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Obesidad                                    | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Diabetes                                    | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Inmunosupresión                             | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|                                                                                                  | Cardiopatía                                 | 371 | 1484 | 137 | 548 |



|  |                             |     |      |     |     |
|--|-----------------------------|-----|------|-----|-----|
|  | Enfermedad pulmonar crónica | 371 | 1484 | 137 | 548 |
|--|-----------------------------|-----|------|-----|-----|

#### 4.4.7. Ingreso y gestión de datos

Para cada paciente incluido en la evaluación se obtendrán las características demográficas del paciente, los datos clínicos, los datos de laboratorio y el registro de la vacunación en función de las variables de las fuentes de datos consultadas. El ANEXO 2 contiene un formulario de recopilación de datos con una lista detallada de las variables que deben recolectarse. Los datos se obtendrán a partir de un formulario de recolección de datos estandarizado administrado por el comité local en los centros seleccionados en base a la información suministrada por el paciente, familiares y/o cuidadores legales durante el interrogatorio en la consulta médica presencial y/o comunicación telefónica, datos presentes en la historia clínica, comunicación con médico de cabecera en caso de ser necesario. Tanto la recolección de datos como su registro en el SNVS se realizará a nivel de cada centro participante. El historial de vacunación se completará, si es necesario, a través de los registros del NOMIVAC. Durante el proceso de recopilación de datos, el equipo nacional se encargará de extraer esos datos, así como del monitoreo y la verificación de su integridad y calidad. En caso de evaluar inconsistencias en el registro o cualquier valor improbable o faltante se reportará al centro implicado.

Las variables que se enumeran líneas abajo se consideran esenciales para estimar la EV. Al identificar pacientes a los que les falten datos relativos a estas variables clave, los equipos locales pueden ponerse en contacto con ellos o con el equipo de salud tratante para recopilar la información faltante.

- Nombre del hospital
- Edad
- Sexo
- Lugar de residencia (Situación de calle / Domicilio, Localidad, Departamento, Provincia)
- Índice de masa corporal (IMC) o altura y peso.
- Presencia de enfermedades preexistentes (especificar)
- Síntomas (específicos)
- Fecha de inicio de síntomas (FIS)
- Fecha de consulta (si corresponde)
- Fecha de hospitalización (si corresponde)
- Fecha de egreso hospitalario (si corresponde)
- Fecha de fallecimiento (si corresponde)
- Fecha de muestra respiratoria
- Tipo de muestra respiratoria
- Resultado de la prueba RT-PCR para COVID-19
- Vacunación contra la COVID-19
- Número de dosis recibidas
- Tipo (marca) de la vacuna recibida (primera dosis)
- Tipo (marca) de la vacuna recibida (segunda dosis)
- Tipo (marca) de la vacuna recibida (tercera dosis, si corresponde)
- Tipo (marca) de la vacuna recibida (dosis de refuerzo, si corresponde)
- Fecha de vacunación contra la COVID-19 (primera dosis)



- Fecha de vacunación contra la COVID-19 (segunda dosis)
- Fecha de vacunación contra la COVID-19 (tercera dosis, si corresponde)
- Fecha de vacunación contra la COVID-19 (dosis de refuerzo, si corresponde)
- Fuente de información utilizada para corroborar el estado de la vacunación contra la COVID-19

#### 4.4.8. Monitoreo de la calidad de los datos

A lo largo de la recopilación de datos, los comités locales encargados de la implementación del proyecto en cada centro seleccionado desarrollarán estrategias para promover la calidad de los datos obtenidos:

- Promoverán la búsqueda activa de casos de enfermedad tipo COVID-19, la revisión diaria de los registros de ingreso, el envío de muestras al laboratorio de referencia y las visitas a los servicios ambulatorios y de internación para detectar los nuevos casos de enfermedad tipo COVID-19, con el apoyo del personal médico (cribado).
- Sensibilizarán a los equipos de salud tratantes sobre la importancia de la integridad y la calidad de las variables críticas en los formularios de recopilación de datos mediante la capacitación, la supervisión, el control periódico y la retroalimentación.
- Realizarán la revisión periódica de los formularios de recopilación de datos para identificar errores o información faltante, procediendo a solicitar la información que falte al paciente y/o al equipo de salud tratante.

A su vez, el equipo nacional se encarga de monitorear y verificar la integridad y la calidad de los datos.

#### 4.5 Análisis de datos

El análisis de los datos se realizará a nivel nacional. Se realizarán análisis trimestrales de los datos recolectados para obtener estimaciones parciales y un análisis al finalizar el periodo de estudio a fin de obtener las estimaciones finales.

##### 4.5.1. Análisis descriptivo

Los casos y los controles se describirán en función de sus características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, y de su historial de vacunación contra la COVID-19. Se presentará un diagrama de la población de estudio seleccionada y de la muestra analítica inscrita. Las variables continuas serán expresadas en medias, desvíos estándar (DE) o medianas, rango intercuartílico (RIC) según normalidad de distribución y las variables categóricas en frecuencias absolutas y relativas. Se realizará una comparación de las características basales de los casos y controles empleando, para las variables numéricas, la prueba t de Student (t test) o Mann-Whitney (Wilcoxon), según distribución y para las variables categóricas el test de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o test de Fisher dependiendo del tamaño de la muestra. Se considerará significativo un valor de p menor a 0,05.

##### 4.5.2. Medición de la efectividad de la vacuna

La EV global se medirá utilizando una regresión logística multivariante ajustada por variables confundidoras para estimar la razón de posibilidades (aOR) de vacunación entre los casos y los controles para SARS-CoV-2 por técnica de RT-PCR.

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

Se ajustará por aquellas variables que en el análisis univariado presenten una asociación estadísticamente significativa con el resultado de interés y además se considerarán aquellas clínicamente relevantes consignadas en la literatura. Para la selección de variables se considerará como estadísticamente significativo un valor de p de 0.10. Se explorará la asociación entre vacunación contra SARS CoV-2 y la ocurrencia de la enfermedad tipo COVID-19 confirmada por RT-PCR constituyendo la base para la construcción del modelo múltiple. En principio, se



Incluirán las siguientes variables confundidoras potenciales: edad, sexo, tiempo calendario (semana epidemiológica de fecha de toma de muestra), región geográfica. Adicionalmente, aquellas variables que presenten una asociación estadísticamente significativa con la variable de resultado serán ingresadas al modelo de forma individual y progresiva evaluando el efecto confundidor de cada una de ellas de la asociación primaria entre vacunación para SARS CoV-2 y enfermedad tipo COVID-19 confirmada por RT-PCR. Se considerará como variable confundidora aquella que ejerza una modificación del OR para enfermedad tipo COVID-19 confirmada por RT-PCR en función de la condición de vacunación de al menos un 20%.

#### 4.5.3. Análisis agrupados

Para estimar la EV específica por subgrupos, se explorará la presencia de variables que sean potenciales modificadores de efecto creando términos de interacción entre las variables individuales y evaluando su comportamiento en el modelo de ajuste. Se estimarán los OR y sus IC 95% como medidas de asociación y se verificará el test de hipótesis (Wald test) para cada variable. La EV se medirá para cada producto a intervalos mensuales definidos luego de la segunda dosis (versus los no vacunados) para evaluar la duración de la inmunidad post-vacunación.

### 5. Consideraciones Éticas

#### 5.1. Cumplimiento de los criterios éticos

El estudio será de carácter observacional basado en los datos rutinarios recopilados como parte de la atención clínica de los pacientes y de las actividades de vigilancia para el monitoreo y la evaluación de la COVID-19, incluidos también los datos de la vacunación contra la COVID-19. El presente proyecto buscará contar con todos los avales institucionales pertinentes en cada hospital luego de ser evaluado y haber logrado su aprobación por los respectivos Comités de Ética en la Investigación. La inclusión de los pacientes en la evaluación no interferirá con el curso regular de la administración de la vacuna a las poblaciones objetivo ni con el manejo clínico rutinario de los pacientes con enfermedad tipo COVID-19.

#### 5.2. Confidencialidad de los datos

Sólo el personal de evaluación tendrá acceso a los identificadores personales de los pacientes (número de identificación, nombre, número de expediente médico, datos de contacto). La información de los pacientes, incluidos los datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, así como las muestras recogidas, se registrarán en la base de datos de evaluación sin identificadores personales y utilizando códigos únicos específicos del proyecto.

#### 5.3. Beneficios indirectos para los participantes en la evaluación

Los datos generados por este estudio estimarán la EV de las vacunas contra la COVID-19 en un entorno comunitario, contribuyendo a reforzar la evidencia disponible acerca de los beneficios de la vacunación, lo que puede beneficiar indirectamente la salud de las poblaciones implicadas.

### 6. Divulgación de los resultados

Los resultados de la evaluación provisional (cada 3 meses) y final (1 año) se revisarán con los equipos nacionales para su validación y aprobación. Los informes se compartirán con los comités locales encargados de la implementación del proyecto, las autoridades gubernamentales pertinentes y los organismos colaboradores de la salud pública.



## 7. Consideraciones logísticas

### 7.1. Coordinación

El proyecto de investigación se encontrará a cargo de un Comité Nacional (CN) multidisciplinar e interinstitucional conformado por referentes de la Dirección Nacional de Epidemiología, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles y de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica por Laboratorios. El equipo incluirá a personal con experiencia en epidemiología, bioestadística y gestión de la investigación y evaluación en salud pública y se encargará de la elaboración de un plan de trabajo. De esta forma, tendrá a cargo la planificación y el seguimiento de la recolección de datos a partir de la coordinación con los centros de referencia. A su vez, desarrollará el análisis trimestral de los datos y la elaboración de informes de resultados parciales y finales.

Se conformarán Comités Locales (CL) para la implementación del proyecto en cada uno de los hospitales. Los mismos serán integrados por dos profesionales encargados de la vigilancia epidemiológica (detección de casos, relevamiento y carga de datos al SNVS) y un profesional de laboratorio encargado de la vigilancia laboratorial (procesamiento de muestras, carga de datos al SNVS y derivación de muestras). Se realizarán instancias de capacitación a cada comité local teniendo como referencia un "Procedimiento Operativo Estándar" (POE) común a los diferentes hospitales. El POE incluirá el instructivo para la identificación de pacientes que formen parte de la población en estudio (cumplan con ser parte de la POV, presentar enfermedad tipo COVID-19 y haberse realizado la prueba por RT-PCR para SARS-CoV-2), análisis de criterios de inclusión y exclusión en este estudio, procesamiento de las muestras por RT-PCR, derivación de muestras seleccionadas al laboratorio nacional de referencia, llenado del formulario de recolección de datos, la verificación de la validez de los datos, la correspondiente carga al SNVS. El circuito de gestión de los datos contará con dos fases, una retrospectiva y una prospectiva, pudiendo ser adaptado en cada centro:

#### **Fase retrospectiva:**

##### A cargo del CN:

- **Captura de pacientes:** Se obtendrá un reporte nominal del SNVS con todos los eventos clínicos generados como "Caso sospechoso de COVID-19, influenza y otros virus respiratorios" por los centros de interés desde el inicio del periodo de estudio hasta el momento de implementación de la siguiente fase en cada uno de ellos. Este contará con datos demográficos de los pacientes, las comorbilidades, las manifestaciones de síntomas y los diagnósticos clínicos, los resultados de la hospitalización, las pruebas y los resultados de laboratorio, además del historial de vacunación (incluidas las fechas y los tipos de vacunas). Los antecedentes de vacunación se obtendrán para cada uno de dichos eventos a partir de los registros del NOMIVAC.

##### A cargo de los CL:

- **Selección de pacientes y recolección de datos clínicos en formulario:** A partir de la base de datos generada por el CN para cada hospital, los CL procederán a la recolección y validación de datos faltantes para cada evento clínico completando el formulario de recolección de datos. Para ello, podrán utilizar registros administrativos institucionales, historias clínicas o incluso contactar al paciente, familiares y/o cuidadores legales.
- **Carga de datos relevados al SNVS:** se incorporará toda información obtenida en el evento clínico cargado al SNVS.

#### **Fase prospectiva:**

##### A cargo de los CL:

- **Captura de pacientes:** Existirán dos vías de captura de pacientes en simultáneo. Por un lado, el referente del laboratorio del CL captará los pacientes a partir de las muestras respiratorias ingresadas para la realización de RT-PCR para SARS-COV-2 en el laboratorio del centro de referencia. Por otro lado, el referente de epidemiología del CL realizará una vigilancia activa de casos sospechosos de COVID-19 a nivel



- de los consultorios/unidades de atención de febriles con la eventual indicación de toma de muestra para la realización de RT-PCR para SARS-CoV-2 y recolección de datos en el formulario de recopilación de datos.
- Procesamiento de muestras y gestión de derivaciones: El referente del laboratorio será responsable del procesamiento de las muestras y de gestionar la derivación al centro de referencia INEI-Malbrán de aquellas muestras con presencia de genoma de SARS-CoV-2 para la realización de secuenciación genómica y de las muestras negativas para la detección de otros virus respiratorios por RT-PCR. A su vez, se encargará de compartir el listado de RT-PCR diarias/semanales al referente de epidemiología y al referente de carga de datos del CL.
  - Selección de pacientes, recolección de datos clínicos en formulario inicial y durante el seguimiento: El referente de epidemiología del CL evaluará los criterios de inclusión/exclusión y completará el formulario de recopilación de datos y/o validará datos teniendo conocimiento de que el caso pueda corresponder en principio a un caso o control (ya que conoce el resultado de la PCR), completando al máximo los datos de la ficha en base a la información suministrada por el paciente, familiares y/o cuidadores legales durante el interrogatorio en la consulta médica presencial y/o comunicación telefónica, datos presentes en la historia clínica, comunicación con médico de cabecera en caso de ser necesario. Cada evento clínico compatible con enfermedad tipo COVID-19 será seguido hasta su resolución independientemente del resultado de las pruebas de laboratorio de SARS-CoV-2.
  - Carga de datos de clínicos y laboratorio en el SNVS: El referente de carga de datos se encargará de crear el evento de caso sospechoso en SNVS, carga de PCR y derivaciones al centro de referencia INEI-Malbrán (excepto que esta tarea se encuentra a cargo del laboratorio) y los datos del formulario que completó inicialmente el referente de epidemiología al SNVS. A su vez, deberá incorporar toda información posterior obtenida por el referente de epidemiología a partir del seguimiento del evento hasta su resolución.

#### A cargo del CN:

- Procesamiento de muestras derivadas: Las muestras derivadas para detección de mutaciones compatibles con VOC, VOI y OVR serán procesadas a nivel del laboratorio de referencia INEI- Malbrán. Los resultados del procesamiento serán cargados al SNVS.
- Análisis trimestrales de los datos: Se utilizarán los datos cargados al SNVS para cada uno de los eventos clínicos generados. Los antecedentes de vacunación se validarán para cada uno de dichos eventos con los registros del NOMIVAC. Se corroborará la asignación de cada evento clínico como caso o control según los criterios de elegibilidad. Se procederá al análisis estadístico mensual y elaboración de informes en el que se detallan las estimaciones parciales. Los resultados serán compartidos con los CL a fin de realizar ajustes necesarios en el proceso de captura y selección de pacientes y en la recolección y carga de datos. A su vez, en caso de existir datos faltantes de relevancia durante la etapa de análisis, serán solicitados específicamente a los CL.

#### 7.2. Confirmación de los casos de SARS-CoV-2

Las muestras respiratorias serán recolectadas de todos los pacientes elegibles. Se les tomará una muestra del tracto respiratorio superior por hisopado nasofaríngeo y/o orofaríngeo mediante el uso de un hisopo de dacrón, poliéster, rayón o nylon, flexible de cabeza pequeña que se colocará en un tubo conteniendo 2 mL de medio de transporte para virus. En pacientes con enfermedad respiratoria grave podrán considerarse las muestras de tracto respiratorio inferior como el lavado broncoalveolar, broncoaspirado, y/o aspirado endotraqueal, según estado clínico del paciente. El procedimiento de toma de muestra será realizado por personal capacitado.

Las muestras serán analizadas por técnica de RT-PCR en tiempo real para detección de genoma de SARS-CoV-2 en los laboratorios de diagnóstico de cada centro participante.



El almacenamiento y transporte de las muestras se realizará según protocolos estandarizados de control y prevención de infecciones en cada Institución. Las muestras deben mantenerse refrigeradas a 4°C y procesarse dentro de las 48 horas desde su recolección, de transcurrir más tiempo hasta su envío al Instituto Malbrán deben congelarse a -80°C. Será necesario que se derive 1 mL de la muestra original para realizar la extracción de RNA y estudios virológicos posteriores.

Para que la secuenciación de genoma completo sea exitosa se requiere que las muestras tengan un valor Ct en la reacción de RT-PCR en tiempo real menor o igual a 25 en la detección de genoma de SARS-CoV-2 y hasta 3 días de iniciado los síntomas. Por lo expuesto es necesario realizar en el LNR dicha determinación luego de la extracción de RNA para asegurar que las muestras contengan al menos esa carga viral. Será necesario que se derive 1 mL de la muestra original para realizar la extracción de RNA y estudios virológicos posteriores.

### 7.3. Búsqueda de virus respiratorios no SARS-CoV-2

De las muestras respiratorias que resultaran negativas en la prueba molecular para SARS-CoV-2 serán analizadas el 50% del total por una técnica RT-PCR real time multiplex para el estudio de Influenza A y B, virus respiratorio sincicial, adenovirus, parainfluenza 1, 2 y 3, metapneumovirus humano, coronavirus 229E, NL63, OC43 y HKU1, Rhinovirus + Enterovirus.

### 7.4. Secuenciación genómica

Para la secuenciación de genoma completo, se realizará la obtención del ADN utilizando cebadores degenerados y una posterior amplificación ultraplex de 96 cebadores según versión del protocolo de la red ARTIC (<https://artic.network/ncov-2019>) adaptado. A partir de estos amplicones, se realizará la biblioteca con la química de Illumina y posterior secuenciación en equipos Illumina obteniendo lectura pareadas de hasta 150pb.

Estas lecturas serán recortadas y filtradas según su calidad y serán mapeadas contra la referencia MN908947 (Wuhan-Hu-1/2019) para obtener una secuencia consenso con el programa iVar (<https://github.com/connor-lab/ncov2019-artic-nf>).

La secuencia consenso será utilizada para la obtención del linaje según la clasificación de Pangolin (<https://pangolin.cog-uk.io>) y el clado según la clasificación de Nextclade (<https://clades.nextstrain.org>) que utiliza las recomendaciones vigentes de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>).

## 8. Cronograma de actividades

| Periodo                                  | Actividades generales                                                                                                  | Tareas específicas                                                                                                                                                                                                                     | Producto del periodo                                                                                                             |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Entre 01/08/2021 al 30/09/2021 (2 meses) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión y adaptación del protocolo genérico a la instancia nacional</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión bibliográfica respecto a estudios de EV</li> <li>Definición de objetivos y plan de trabajo</li> <li>Evaluación de ajustes de acuerdo a situación epidemiológica y avance de</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolo de evaluación de EV contra COVID-19 adaptado a la instancia nacional</li> </ul> |



|                                                      |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                                                                                                                                   | la estrategia de vacunación<br>contra COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Aprobación por CDC</b>                            |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Entre<br>01/10/2021<br>al<br>30/11/2021<br>(2 meses) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conformación del CN, presentación de plan de trabajo y definición de tareas</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Incorporación de personal de las diferentes áreas al CN</li> <li>Presentación del plan de trabajo</li> <li>Designación de tareas específicas</li> <li>Elaboración de Procedimiento operativo estándar (POE)</li> <li>Elaboración de ficha de verificación de elegibilidad y formulario de recolección de datos</li> <li>Selección de centros para implementación del protocolo</li> <li>Recepción de fondos</li> <li>Compra de insumos necesarios</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CN conformado</li> <li>Plan de trabajo</li> <li>Procedimiento operativo estándar (POE)</li> <li>Formulario de recolección de datos</li> <li>Protocolo de investigación aprobado por los comités de ética en la investigación</li> <li>CL conformados</li> <li>Informe sobre taller de capacitación</li> </ul> |
|                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Contacto con centros seleccionados y presentación de protocolo de investigación</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Presentación del protocolo de investigación aprobado a las autoridades de cada hospital</li> <li>Envío de protocolo de investigación y documentación necesaria para evaluación por Comités de Ética en la Investigación de los hospitales seleccionados</li> <li>Seguimiento hasta su aprobación</li> </ul>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Conformación de CL para cada centro seleccionado y capacitación</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Selección de referentes de laboratorio, de epidemiología y de carga de datos para cada centro</li> <li>Encuentro de capacitación acerca del POE</li> <li>Compra de insumos necesarios</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Entre<br>01/12/2021<br>al<br>31/07/2022<br>(8 meses) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Recopilación y validación de datos</li> </ul>                                              | <b>Fase retrospectiva:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>CN: Generación de reportes nominalizados del SNVS con los eventos clínicos generados como "Caso sospechoso de COVID-19,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>1er informe trimestral con estimaciones parciales durante el periodo de análisis 01/01/2021 al</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                         | <p>influenza y otros virus respiratorios" por los centros de interés desde el inicio del periodo de estudio hasta el momento de implementación de la fase prospectiva en cada uno de ellos. Validación de datos de vacunación a partir de NOMIVAC. Envío de base de datos a cada CL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CL: Recolección y validación de datos faltantes para cada evento clínico completando el formulario de recolección de datos. Carga de datos al SNVS.</li> </ul> <p><b>Fase prospectiva:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CL: Captura de pacientes según criterios de elegibilidad. Procesamiento y derivación de muestras. Llenado inicial del formulario de recolección de datos. Seguimiento de los eventos hasta su resolución. Carga de datos clínicos y de laboratorio al SNVS a partir de la generación del evento correspondiente.</li> <li>- CN: Procesamiento de muestras derivadas para detección de VOC, VOI y OVR.</li> </ul> | <p>31/01/2022 (12 meses). Presentado en febrero de 2022.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Informe sobre primeras visitas de monitoreo a cada uno de los centros seleccionados</li> <li>➤ 2do informe trimestral con estimaciones parciales durante el periodo de análisis 01/01/2021 al 30/04/2022 (16 meses). Presentado en mayo de 2022.</li> <li>➤ Informe sobre segundas visitas de monitoreo a cada uno de los centros seleccionados</li> </ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Monitoreo y verificación de la calidad de los datos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificación de datos faltantes tanto a nivel de los CL de cada centro seleccionado y del CN.</li> <li>- CL: Validación de datos a nivel de cada centro seleccionado.</li> <li>- CN: Realización de recomendaciones para fortalecer la calidad de los datos en cada centro</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



|                                          |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                          |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |                                                                                                                 | seleccionado en caso de ser necesario.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                          |
|                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis trimestrales de los datos y estimaciones parciales</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CN: Generación de reportes nominalizados del SNVS con los eventos clínicos generados como "Caso sospechoso de COVID-19, influenza y otros virus respiratorios" por los centros de interés desde el inicio del periodo de estudio hasta el momento del análisis. Validación de datos de vacunación a partir de NOMIVAC.</li> <li>- Análisis estadístico, descripción de la población y estimaciones de EV parciales.</li> <li>- Elaboración y presentación de informes parciales.</li> <li>- Retroalimentación a los CL (visitas para fortalecer el proceso de trabajo).</li> </ul> |                                                                                                                                          |
| Entre 01/08/2022 al 30/09/2022 (2 meses) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finalización de las estimaciones</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CN: Generación de reportes nominalizados del SNVS con los eventos clínicos generados como "Caso sospechoso de COVID-19, influenza y otros virus respiratorios" por los centros de interés desde el inicio hasta el final del periodo de estudio. Validación de datos de vacunación a partir de NOMIVAC.</li> <li>- Análisis estadístico, descripción de la población y estimaciones de EV finales.</li> <li>- Elaboración de informe final.</li> </ul>                                                                                                                             | ➤ Informe con estimaciones finales durante el periodo de análisis 01/01/2021 al 31/07/2022 (20 meses). Presentado en septiembre de 2022. |
|                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentación y divulgación de los resultados</li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentación de resultados a autoridades sanitarias.</li> <li>- Publicación de resultados.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                          |

## 9. Bibliografía

<sup>1</sup> McGill COVID19 Vaccine Tracker Team. COVID19 Vaccine Tracker. COVID-19 Vaccine Development and Approvals Tracker. (2020). Disponible en: <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>

<sup>2</sup> Arriola C.S., El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, et al. Efectividad de las vacunas contra la influenza en niños(as) y adultos mayores en comparación con las hospitalizaciones considerando los datos de América del Sur, 2013 a 2017. Diseño de prueba negativa. Vacuna X. 2019; 3:100047. Publicado el 2 de noviembre de 2019. Doi: 10.1016/j.jvacx.2019.100047

<sup>3</sup> MSAL. Plan estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en la República Argentina. Diciembre, 2020.

<sup>4</sup> Resolución Ministerial N° 2784/20 del 24 de diciembre de 2020

<sup>5</sup> Resolución Ministerial 627/21 del 9 de febrero de 2021

<sup>6</sup> Resolución Ministerial 688/21 del 22 de febrero de 2021

<sup>7</sup> Decreto N°150/92

<sup>8</sup> Resolución Ministerial 1671/21 de 12 junio de 2021

<sup>9</sup> Resolución 2784/2020 del Ministerio de Salud, 24/12/2020

<sup>10</sup> MSAL. GUÍA PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE COVID-19. INSTRUCTIVO PARA LA NOTIFICACIÓN DE COVID-19 EN EL SNVS. SEPTIEMBRE DE 2020. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo\\_i\\_y\\_ii\\_guia\\_para\\_la\\_vigilancia\\_e\\_instructivo\\_para\\_la\\_notificacion\\_de\\_covid-19.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_i_y_ii_guia_para_la_vigilancia_e_instructivo_para_la_notificacion_de_covid-19.pdf)

<sup>11</sup> [https://sisa.msal.gov.ar/sisadoc/docs/050203/nomivac\\_intro.jsp](https://sisa.msal.gov.ar/sisadoc/docs/050203/nomivac_intro.jsp)

<sup>12</sup> OMS. Manejo clínico de la COVID-19. Orientaciones evolutivas. 25 de enero de 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>



## ANEXO 1. Ficha de verificación de elegibilidad

### Criterios de inclusión

1. Pertenece a la población objetivo de vacunación contra COVID-19 según la estrategia nacional y su estado de vacunación pueda constatarse a partir de los datos obtenidos del NOMIVAC. SI ☐ NO ☐
2. Consulta por un evento clínico compatible con caso sospechoso de COVID-19 a los establecimientos de salud seleccionados habiendo sido notificado como tal al SNVS. SI ☐ NO ☐
3. Presenta una prueba de SARS-CoV-2 por RT-PCR en una muestra respiratoria adjudicada a dicho evento clínico en el SNVS entre los 14 días anteriores a la fecha de consulta y en un plazo máximo de 10 días posteriores a la fecha de inicio de los síntomas (FIS). SI ☐ NO ☐
4. Presenta datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y evolución completos y consistentes en el SNVS. SI ☐ NO ☐

### Criterios de exclusión

1. No forma parte del grupo objetivo de vacunación COVID-19 según la estrategia nacional y/o posee contraindicada la vacuna contra COVID-19. SI ☐ NO ☐
2. Antecedente de infección por SARS-CoV-2 documentada por RT-PCR, LAMP o test de antígeno dentro de los 90 días anteriores a la fecha de diagnóstico del episodio de COVID-19 actual. SI ☐ NO ☐
3. Presenta una muestra respiratoria con un resultado por PCR no concluyente para SARS-CoV-2. SI ☐ NO ☐
4. Presenta un estado de vacunación que no puede comprobarse a través de los expedientes médicos, el carnet de vacunación o el NOMIVAC. SI ☐ NO ☐

**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: Formulario de recolección de datos

| Información del paciente                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identificación del participante                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fecha de nacimiento                                                 | Introducir la fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Provincia de residencia                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ciudad de residencia                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tipo de cobertura médica                                            | 1. Público<br>2. Seguridad social<br>3. Privada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sexo                                                                | 1. Femenino<br>2. Masculino                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Altura en cm                                                        | ###                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Peso en kg                                                          | ###                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (si es del sexo femenino) Embarazada al momento de la visita médica | 0. No<br>1. Sí<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (si está embarazada) Número de semanas de embarazo                  | numérico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| O                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Trimestre de gestación                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Enfermedades preexistentes (seleccione todas las que correspondan)  | 1. Obesidad<br>2. Bronquiolitis previa<br>3. Diálisis aguda<br>4. NAC previa<br>5. Tabaquismo<br>6. Insuficiencia cardíaca<br>7. Ex-tabaquista<br>8. Asma<br>9. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica<br>10. Tuberculosis<br>11. Diabetes<br>12. Obesidad mórbida<br>13. Hepatopatía crónica<br>14. Bajo peso al nacer<br>15. Diálisis crónica<br>16. Prematuridad<br>17. Inmunosupresión congénita o adquirida<br>18. Enfermedad oncológica<br>19. Enfermedad neurológica crónica<br>20. Insuficiencia renal crónica<br>21. Otros (especificar: _____) |
| Fecha de la visita médica                                           | Introducir la fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nombre de la institución médica                                     | Lista de nombres de las instituciones médicas precodificadas específicas de cada país                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tipo de institución médica                                          | 1. Paciente externo o ambulatorio<br>2. Hospital<br>3. Otros                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infección previa por SARS-CoV-2 (antes del inicio de los síntomas para esta visita médica) | 0. Sin infección previa<br>1. Sí, confirmado mediante RT-PCR<br>2. Sí, confirmado por serología ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción)<br>3. Sí, confirmado por una prueba rápida (antígeno o anticuerpo)<br>4. Sí, por sospecha clínica (sin resultado de laboratorio)<br>99. Sin información |
| Fecha de la infección previa por SARS-CoV-2                                                | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Síntomas</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Fecha de inicio de los síntomas                                                            | Introducir la fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Gravedad de la enfermedad</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ingresado en el hospital                                                                   | 0. No<br>1. Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fecha de ingreso en el hospital                                                            | Introducir la fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ingresado en UCI                                                                           | 0. No<br>1. Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Necesidad de oxigenoterapia (sin intubación)                                               | 0. No<br>1. Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Necesidad de ventilación asistida (con intubación)                                         | 0. No<br>1. Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fallecimiento                                                                              | 0. No<br>1. Sí                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (si fallecimiento=sí) Fecha de fallecimiento                                               | Introducir la fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fecha de alta del hospital                                                                 | Introducir la fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Información del laboratorio</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Realizó la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2                                                   | 0. No<br>1. Sí<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Fecha de toma de muestra                                                                   | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Tipo de muestra                                                                            | 1. nasofaríngea<br>2. orofaríngea<br>3. nasofaríngea + orofaríngea (ambas)<br>4. esputo<br>5. otra<br>99. sin información                                                                                                                                                                         |
| Fecha de la prueba RT-PCR del SARS-CoV-2                                                   | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Resultado de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2                                              | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dispone de otro tipo de prueba para SARS-CoV-2                                             | 0. No<br>1. Sí<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Otro tipo de prueba de SARS-CoV-2                                                          | 1. Serología ELISA<br>2. Prueba rápida de antígeno<br>3. Prueba rápida de serología<br>4. Otros<br>99. Sin información                                                                                                                                                                            |
| Resultado de otra prueba para SARS-CoV-2                                                   | 0. Negativo                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | 1. Positivo<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Cuenta con la secuenciación genómica de la muestra positiva de SARS-CoV-2 | 0. No<br>1. Sí<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Identificación de la secuenciación genómica                               | Texto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Resultado de la secuenciación genómica (linaje, clado)                    | Texto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Resultado de la prueba del virus de influenza                             | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>97. No se ha realizado<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Influenza tipo A                                                          | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Influenza tipo B                                                          | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Influenza A (H1N1)pdm09                                                   | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Influenza A (H3N2)                                                        | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Influenza B (linaje)                                                      | 1. Yamagata<br>2. Victoria<br>97. No disponible<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Resultado de la prueba para otros virus respiratorios                     | 0. Negativo<br>1. Positivo<br>97. No se ha realizado<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tipo de virus (no influenza)                                              | 0. virus sincial respiratorio<br>1. parainfluenza 1<br>2. parainfluenza 2<br>3. para influenza 3<br>4. metapneumovirus humano<br>5. adenovirus<br>6. rinovirus<br>7. enterovirus<br>8. coronavirus 229E<br>9. coronavirus NL63<br>10. coronavirus OC43<br>11. coronavirus HKU1<br>12. otros coronavirus<br>13. otros (especificar: _____) |
| <b>Vacunación contra la COVID-19</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ha recibido la vacuna contra COVID-19                                     | 0. No<br>1. Sí<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



|                                                       |                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Número de dosis recibidas                             | 0. Cero dosis<br>1. 1 dosis<br>2. 2 dosis<br>3. 3 dosis<br>99. Sin información                                                                        |
| Fecha de la primera dosis de la vacuna                | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                    |
| Marca de la vacuna para la primera dosis              | 1.Sputnik V<br>2.AstraZeneca<br>3.Sinopharm<br>4.Moderna<br>5.Cansino<br>6.Pfizer<br>7.Janssen<br>8. Otra (especificar: .....)<br>99. Sin información |
| Fecha de la segunda dosis de la vacuna                | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                    |
| Marca de la vacuna para la segunda dosis              | 1.Sputnik V<br>2.AstraZeneca<br>3.Sinopharm<br>4.Moderna<br>5.Cansino<br>6.Pfizer<br>7.Janssen<br>8. Otra (especificar: .....)<br>99. Sin información |
| Fecha de la tercera dosis de la vacuna                | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                    |
| Marca de la vacuna para la tercera dosis              | 1.Sputnik V<br>2.AstraZeneca<br>3.Sinopharm<br>4.Moderna<br>5.Cansino<br>6.Pfizer<br>7.Janssen<br>8. Otra (especificar: .....)<br>99. Sin información |
| Fecha de la cuarta dosis de la vacuna                 | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                    |
| Marca de la vacuna para la cuarta dosis               | 1.Sputnik V<br>2.AstraZeneca<br>3.Sinopharm<br>4.Moderna<br>5.Cansino<br>6.Pfizer<br>7.Janssen<br>8. Otra (especificar: .....)<br>99. Sin información |
| Fuente de información sobre la vacunación de COVID-19 | 1. Revisión del carnet de vacunación en persona<br>2. Historia Clínica<br>3. NOMIVAC<br>4. Informe verbal sin tarjeta<br>99. sin información          |

| Otras vacunaciones                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vacunación antigripal durante la temporada actual                 | 0. No<br>1. Sí<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                                                   |
| Fecha de la vacunación antigripal durante la temporada actual     | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Segunda dosis de la vacuna antigripal durante la temporada actual | 0. No<br>1. Sí<br>97. No disponible<br>99. Sin información                                                                                                                                                                                                              |
| Fecha de la segunda dosis antigripal durante la temporada actual  | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fuente de información sobre la vacunación antigripal              | 1. revisión del carnet de vacunación en persona<br>2. registro nominal en papel<br>3. registro electrónico nominal nacional<br>4. expediente médico<br>5. otros registros del programa ampliado de inmunización<br>6. informe verbal sin tarjeta<br>99. sin información |
| Vacunación contra neumococo                                       | 0. No/sin vacunar<br>1. Vacuna polisacáridos 23 valente<br>2. Vacuna conjugada contra 13 serotipos<br>99. sin información                                                                                                                                               |
| Fecha de la última vacuna neumocócica                             | Fecha (dd/mm/aaaa)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fuente de información sobre la vacuna neumocócica                 | 1. revisión del carnet de vacunación en persona<br>2. registro nominal en papel<br>3. registro electrónico nominal nacional<br>4. expediente médico<br>5. otros registros del programa ampliado de inmunización<br>6. informe verbal sin tarjeta<br>99. sin información |


  
 Nathalia N. Katz





GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES  
2024

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Convenio**

**Número:**

**Referencia:** Contrato entre el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires y la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán"

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.