

2º informe

Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España

Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19

13 de octubre de 2021



Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19

- a) Ministerio de Sanidad, Dirección General de Salud Pública:
 - Aurora Limia Sánchez, Carmen Olmedo Lucerón (Área de Programas de Vacunación, Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención)
 - M^a José Sierra Moros, Susana Monge Corella, Elena Vanessa Martínez Sánchez (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias)

- b) Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología, CIBERESP:
 - Amparo Larrauri Cámara, Clara Mazagatos Ateca, Lorena Vega Piris, Ayelén Rojas-Benedicto, Adrián Abeal.

- c) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia:
 - Elisa Martín Merino

Contenido

Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19	2
Contenido.....	3
1. MENSAJES CLAVE	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. METODOLOGÍA	8
3.1 Fuentes de información	8
3.2 Análisis de los datos	8
4. RESULTADOS	9
4.1 Efectividad de la vacuna en residentes de centros de mayores	9
4.2 Efectividad de la vacuna por sexo y edad, e impacto de la vacunación en España	10
4.3 Efectividad según tiempo transcurrido desde la vacunación	15
4.4 Efectividad según el tipo de vacuna recibida	22
5. LIMITACIONES	26
6. OTROS ESTUDIOS EN MARCHA	27
ANEXO. Descripción metodológica de los estudios	29
Bibliografía	30

1. MENSAJES CLAVE

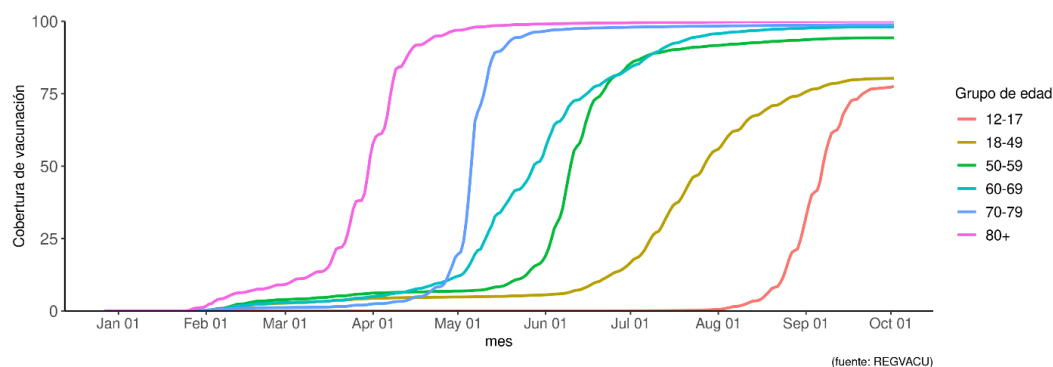
- En términos generales, se ha alcanzado una alta efectividad de las vacunas en todos los grupos de edad y sexo desde el inicio del programa de vacunación, lo cual ha resultado en un importante impacto en cuanto a disminución de la incidencia de infección, hospitalización y letalidad en los grupos vacunados.
- En el colectivo de personas residentes en centros de mayores, la efectividad se mantiene en valores superiores al 96% frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, en los vacunados de mayo en adelante. En los vacunados en marzo la efectividad disminuye a 58%, 64%, 65% y 77%, para infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, respectivamente, lo cual podría indicar una pérdida de inmunidad con el tiempo desde la vacunación.
- En población general, los resultados muestran una alta efectividad de las vacunas en los diferentes grupos de edad, que se mantiene en el tiempo incluso transcurridos varios meses de la vacunación y tras la llegada y expansión de la variante delta a finales de junio. La protección es mayor frente a eventos graves, como hospitalización y fallecimiento (donde la reducción del riesgo supera el 90% en la mayoría de los grupos), que frente a infección, que oscila entre el 70 y el 90% en las personas vacunadas mayores de 12 años.
- La efectividad promedio es ligeramente inferior en mujeres que en hombres frente a infección (76% y 80%, respectivamente) e infección sintomática (77% y 81%, respectivamente), pero se mantiene frente a hospitalización (93% en ambos sexos) y fallecimiento (92% y 91%, respectivamente).
- Las personas mayores de 80 años muestran una efectividad ligeramente inferior a otros grupos cuando se analizan los casos del mes de agosto: del 84% frente a infección sintomática, del 88% frente a hospitalización, y del 91% frente a fallecimiento. Las cifras respectivas para el grupo de 70-79 años fueron del 90%, 95% y 96%. Aunque se observa una menor protección en los primeros vacunados (marzo para los mayores de 80 y abril para los de 70-79 años), esto es posiblemente debido a las características de las primeras personas que accedieron a la vacunación en cada grupo aunque no puede descartarse una cierta pérdida de inmunidad con el tiempo.
- En los grupos de edad más jóvenes la efectividad frente a infección es menor que en los mayores, sobre todo en los meses de julio y agosto. De forma importante estas diferencias no se observan en la efectividad frente a hospitalización ni fallecimiento.
- Para conocer la efectividad por tipo de vacuna administrada, se seleccionaron las personas de 50 a 59 años vacunadas en junio, en las que se utilizaron simultáneamente todos los tipos de vacuna. La vacuna de Janssen muestra una menor efectividad frente a infección sintomática (56%) seguida de AstraZeneca (68%) y de Pfizer (78%), mientras que la efectividad mayor se observó en los vacunados con Moderna (89%). Frente a hospitalización y fallecimiento, se observa una efectividad entre el 97 y 98% y entre el 94 y 97%, respectivamente, para todas las vacunas excepto para Janssen, del 86% y 89%, respectivamente. Aunque la protección de la vacuna de Janssen es menor, las cifras de efectividad continúan siendo elevadas. Estos resultados corresponden a infecciones ocurridas durante el mes de agosto, cuando había una circulación mayoritaria de variante delta.

2. INTRODUCCIÓN

Como se contempla en la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España y sus sucesivas Actualizaciones¹, la autorización de vacunas frente a COVID-19 y su administración a la población debe llevar necesariamente aparejado un plan para su seguimiento y evaluación de su efectividad en condiciones reales.

Tras la autorización y suministro de la primera vacuna en la Unión Europea, se comenzó a vacunar en España el 27 de diciembre de 2020. Las personas residentes en centros de mayores y otros centros de dependencia se priorizaron en la Estrategia por su mayor riesgo de exposición y vulnerabilidad dentro de la primera etapa de la vacunación, junto al personal sanitario y sociosanitario de primera línea y las personas con gran dependencia no institucionalizadas. A continuación, se vacunaron las personas más vulnerables por su edad (de forma descendente), priorizando a las personas de 65 y más años, el resto de personal sanitario y sociosanitario, algunos colectivos con función esencial para la sociedad y personas con condiciones de muy alto riesgo. Finalmente, se continuó descendiendo por grupos de edad hasta incluir en el programa de vacunación, a toda la población diana de 12 y más años de edad. La Figura 1 muestra el ritmo de vacunación completa en cada uno de los grupos de edad, definido como haber recibido una pauta completa de vacunación y que haya transcurrido el tiempo establecido, tal y se contempla en la Estrategia.

Figura 1. Evolución de las coberturas de vacunación por grupos de edad



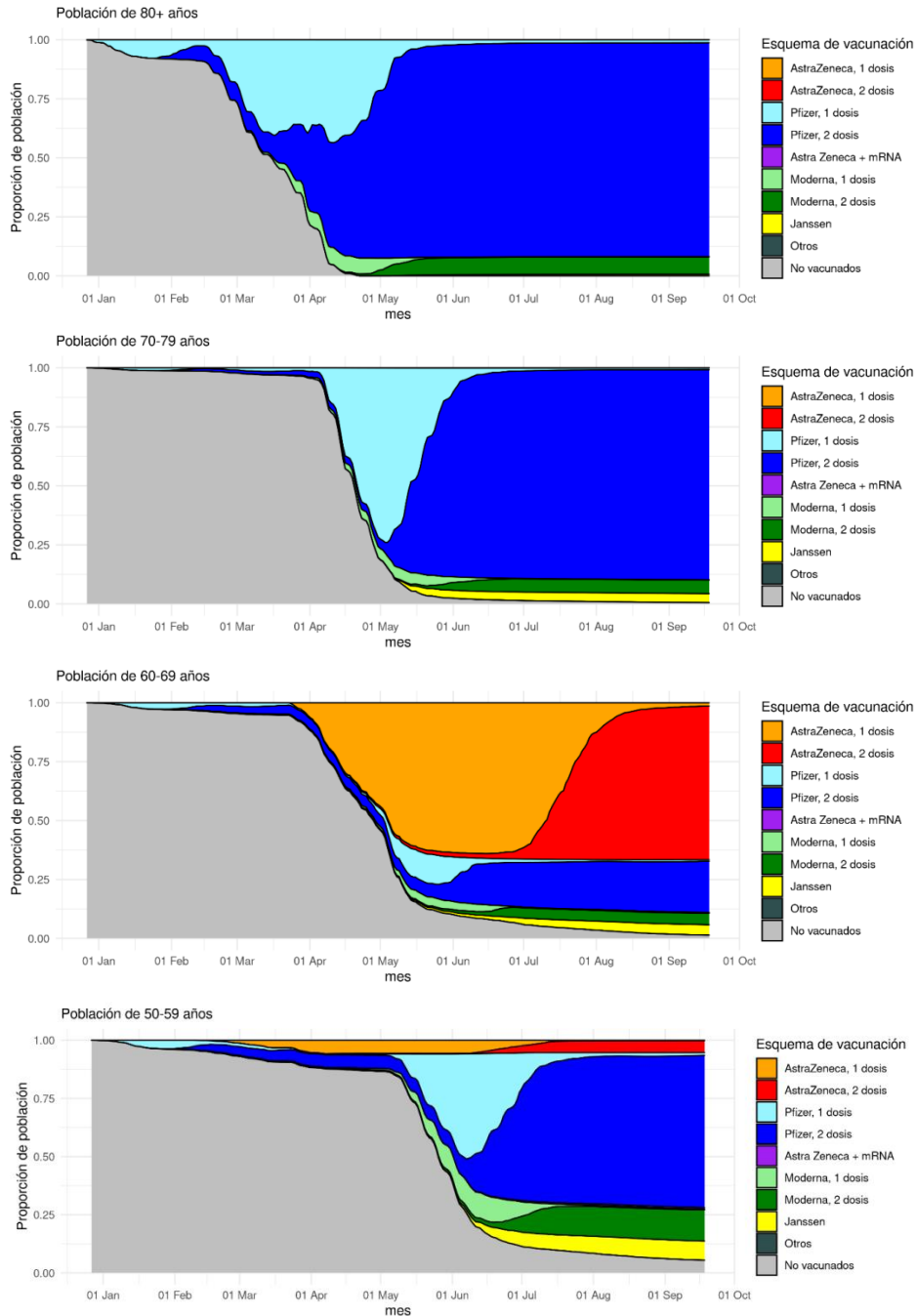
Desde el inicio de la vacunación (27 de diciembre de 2020) hasta el 20 de septiembre de 2021 se han administrado un total de 69.094.664 dosis. Un 78,8% de la población (37.385.758 personas) ha recibido al menos 1 dosis y el 75,4% (35.784.743 personas) han completado la pauta. El 93,3% de la población mayor de 40 años tiene una pauta completa de vacunación. En el momento actual, se puede considerar que la vacunación de los grupos priorizados en la Estrategia está prácticamente completada, pendientes de iniciar la administración de dosis adicionales en algunos grupos de población especialmente vulnerables y de disponer de una vacuna para población infantil.

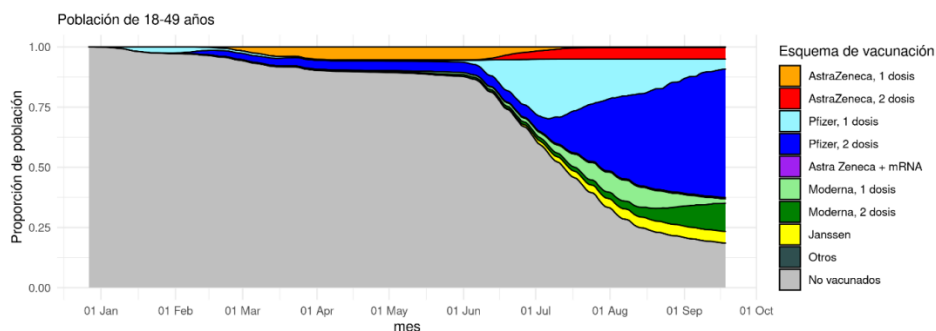
Las vacunas utilizadas han sido Comirnaty (Pfizer/BioNTech, Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) y la vacuna de Janssen/Johnson & Johnson*. La vacunación de las residencias de mayores y personal sanitario y sociosanitario de primera línea, así como en personas de 70 y más años de edad se realizó con vacunas de ARNm (Pfizer y Moderna). La vacunación con AstraZeneca se comenzó a administrar el 29 de enero de 2021, inicialmente en trabajadores esenciales, incluyendo personal sanitario de segunda línea entre 18 y 55 años, y posteriormente hasta los 65 años. Desde el 17 de marzo se recomendó a la población general de 60 a 69 años. Como segundas dosis para el grupo de 60-69 años se administraron pautas homólogas con AstraZeneca, mientras que en los grupos menores de esa edad, debido a las alertas sobre su seguridad, se recomendó preferiblemente la administración de una segunda dosis con Pfizer, aunque la mayoría se vacunaron con la pauta homóloga. Por último, la vacuna de Janssen se recomendó preferiblemente para poblaciones difíciles

* En el documento se nombran las vacunas según el laboratorio comercializador para simplificar y agilizar la lectura.

de alcanzar (trabajadores temporeros, migrantes irregulares u otro tipo de población con alta movilidad o dificultades de acceso al sistema y grandes dependientes con dificultades de trasladarse a centros sanitarios), aunque también se administró en población general, sobre todo en los grupos por debajo de los 60 años. La Figura 2 muestra la evolución de distintas pautas de vacunación según el grupo de edad.

Figura 2. Evolución de las pautas de vacunación recibidas por cada grupo de edad, fuente: REGVACU





La efectividad (EV) indica la proporción en que se reduce el riesgo de infección o de otro evento relacionado con el desarrollo de COVID-19 como la hospitalización o el fallecimiento en las personas vacunadas, en comparación con las no vacunadas, en las condiciones de vida real en que se administra la vacuna a una población. La monitorización de la efectividad es un aspecto fundamental para el seguimiento del programa de vacunación. Las particularidades de la implantación del programa de vacunación hacen que la evaluación de su efectividad sea compleja. Existe una alta colinealidad entre la edad, el tipo de vacuna recibida y el momento de vacunación (que determina el tiempo transcurrido desde la vacunación, al coincidir sus cambios en los periodos de vacunación), haciendo muy difícil discernir la influencia de cada uno de estos tres factores.

Este documento presenta un resumen de los estudios coordinados desde el Ministerio de Sanidad para evaluar la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en España y aborda cuestiones clave para la orientación de las recomendaciones de vacunación.

Se presenta en primer lugar el seguimiento de la efectividad de la vacunación en **residentes de centros sociosanitarios de mayores**, como continuación del primer informe *Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España* publicado el 25 de abril de 2021² y publicaciones científicas relacionadas^{3,4}, en que se mostró la alta efectividad alcanzada por el programa de vacunación en esta población vulnerable, en la prevención de infecciones (al menos un 82%), hospitalizaciones (71%) y fallecimientos (82%). La evolución de la COVID-19 en la quinta ola pandémica, junto con la aparición de nuevas variantes de preocupación (VOC) y la circulación generalizada de la variante delta, obliga a determinar la evolución de la protección que proporcionó la primera intervención de vacunación en residentes de centros de mayores.

A continuación, se presentan los análisis en **población general**, excluyendo las personas residentes en cualquier tipo de institución o centro sociosanitario. En primer lugar, se presenta un análisis de la **efectividad de las vacunas por edad y sexo** y a lo largo del tiempo desde el inicio del programa de vacunación, así como de su impacto. Por último, se presentan estudios específicos de la efectividad de la vacunación en función del **tipo de vacuna** y del **tiempo transcurrido desde la vacunación** en diferentes grupos de población.

3. METODOLOGÍA

3.1 Fuentes de información

Para la elaboración de este informe se han utilizado las fuentes de información y definiciones ya mencionadas en el informe anterior (más detalle en Anexo):

El **Sistema de vigilancia de casos confirmados de COVID-19**, dentro de la plataforma **SiViES** de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), contiene información detallada de todos los casos confirmados de COVID-19 en España. En esta plataforma se registran tanto los casos sintomáticos como asintomáticos, así como eventos de diferente nivel de gravedad, desde casos leves hasta hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecimientos. El inconveniente de esta fuente de datos es que no tiene identificadores de persona que sean comunes con otras fuentes de datos, por lo que no es posible la interoperabilidad entre ellas y permite únicamente estudios ecológicos.

El **Registro de vacunación frente a COVID-19 (REGVACU)** es una base de datos que se actualiza diariamente y recoge las personas que han recibido al menos una dosis de vacuna frente a COVID-19 en todas las comunidades autónomas (CCAA), la fecha de vacunación, el tipo de vacuna y el motivo o indicación de vacunación según los grupos de población diana que se van priorizando. Se recogen identificadores personales que se cruzan con la base de datos de Tarjeta Sanitaria para garantizar la identificación única de cada individuo. Esto permite el cálculo de las coberturas de vacunación que se van alcanzando de manera paulatina.

El **Registro estatal de pruebas de laboratorio para la detección de COVID-19 (SERLAB)** es un registro de cobertura nacional y que se actualiza diariamente y en el que constan todas las pruebas de detección de SARS-CoV-2 (PCR o antígenos) realizados desde el 1 de marzo de 2020 hasta la actualidad, tanto en laboratorios públicos como privados. De esta base de datos se extrajeron todas las pruebas positivas, que se han cruzado por identificador personal, fecha de nacimiento y sexo con REGVACU.

3.2 Análisis de los datos

Los estudios mostrados en el presente informe se basan en dos tipos de diseños epidemiológicos.

1. Para la estimación de la efectividad de las vacunas se ha utilizado un diseño epidemiológico que compara los casos notificados al sistema de vigilancia epidemiológica (SiViES) con las coberturas de vacunación en la población (REGVACU), el llamado **método de screening**. Al disponer de datos sobre la gravedad de los casos en el sistema de vigilancia, este diseño permite estimar la efectividad de la vacuna en la prevención de la infección (prueba PCR o detección de antígeno positiva), la infección sintomática, la enfermedad grave (hospitalización) y la muerte.
2. Por otro lado, los estudios basados en el cruce del registro de vacunación frente a COVID-19 (REGVACU) con el sistema de información de pruebas de laboratorio de COVID-19 (SERLAB), se han analizado mediante **diseño de cohortes**, comparando la incidencia de infección por SARS-CoV-2 (prueba PCR o detección de antígeno positiva) en función del estado de vacunación. Aquí se estudian únicamente personas vacunadas, no disponiendo de un comparador de personas no vacunadas, por lo que no proporcionan una estimación directa de la efectividad de la vacuna, a diferencia del método de *screening*.

En todos los estudios cuyos resultados se presentan en este informe, se analiza la efectividad de la vacunación completa definida como haber recibido una pauta completa de vacunación de las vacunas recomendadas en la Estrategia de Vacunación frente a la COVID-19 en España en cuanto a número de dosis y espaciamiento mínimo entre ellas, y en las que haya transcurrido el periodo mínimo en que considera que se alcanza la inmunización (7 días para Pfizer y 14 días para Moderna, AstraZeneca y Janssen).

4. RESULTADOS

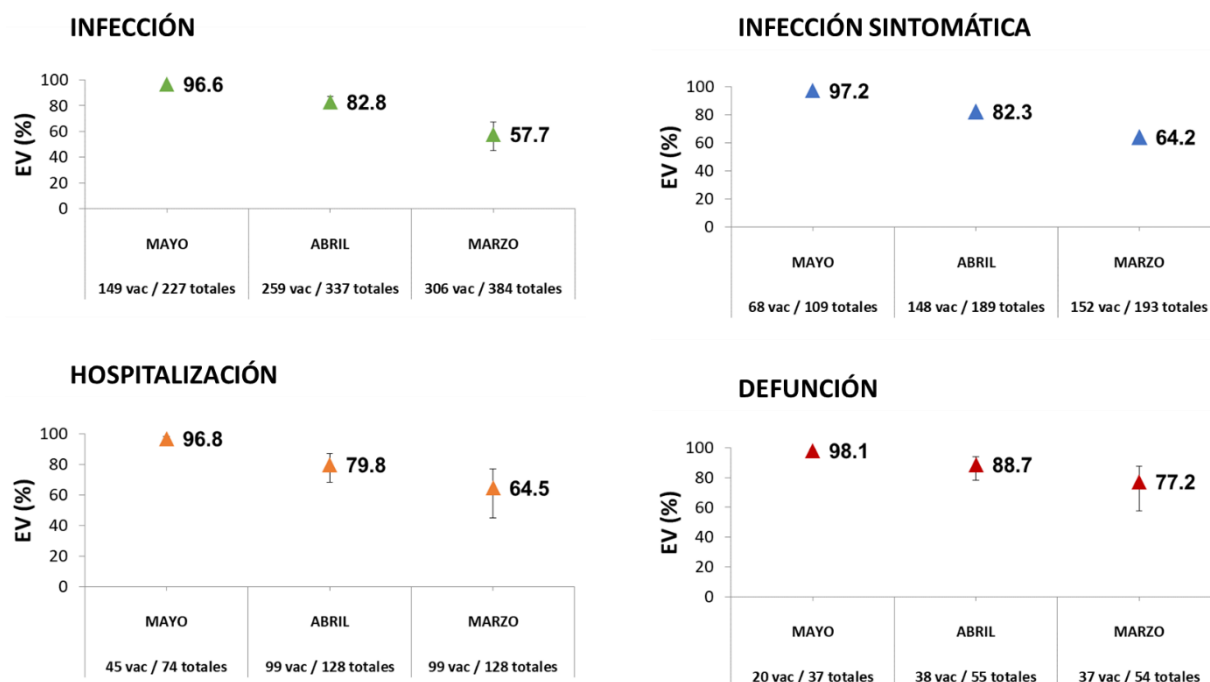
4.1 Efectividad de la vacuna en residentes de centros de mayores

Los resultados publicados en abril de 2021² mostraron que la vacunación en residentes de centros de mayores tuvo una efectividad frente a la infección por SARS-CoV-2 entre 81% y 88%, según el tipo de estudio (cohortes y *screening*). Además, se evitaron tanto infecciones sintomáticas como asintomáticas, lo que podría estar relacionado con una disminución en la transmisión del virus. También, la vacunación fue efectiva para la prevención de eventos graves, como la hospitalización (71%) y el fallecimiento (82%).

Para estudiar la evolución de la EV con el tiempo desde la vacunación, se han considerado los casos de infección, hospitalización y fallecimiento notificados de 1 de julio a 15 de agosto, teniendo en cuenta el mes en el que habían completado la vacunación y se ha comparado con la proporción de población vacunada en los diferentes meses.

La EV se mantiene en valores superiores al 96% frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, en los vacunados de mayo en adelante. En los vacunados en marzo la EV disminuye a 58%, 64%, 65% y 77%, para infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, respectivamente (Figura 3).

Figura 3. Efectividad de la vacuna frente a infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación en personas ≥ 65 años en residentes de centros de mayores, con inicio de síntomas entre el 1 de julio y el 15 de agosto de 2021.



En conjunto, los resultados muestran que se ha producido una bajada importante de la EV de la vacunación, tanto frente a infección como frente a episodios de mayor gravedad como hospitalización o muerte, en las personas residentes de centros de mayores, lo cual podría deberse a una pérdida de la inmunidad de las personas vacunadas en febrero y marzo, momento en que se vacunó mayoritariamente en residencias, ya que la protección en las personas vacunadas entre abril y mayo se ha mantenido en niveles elevados.

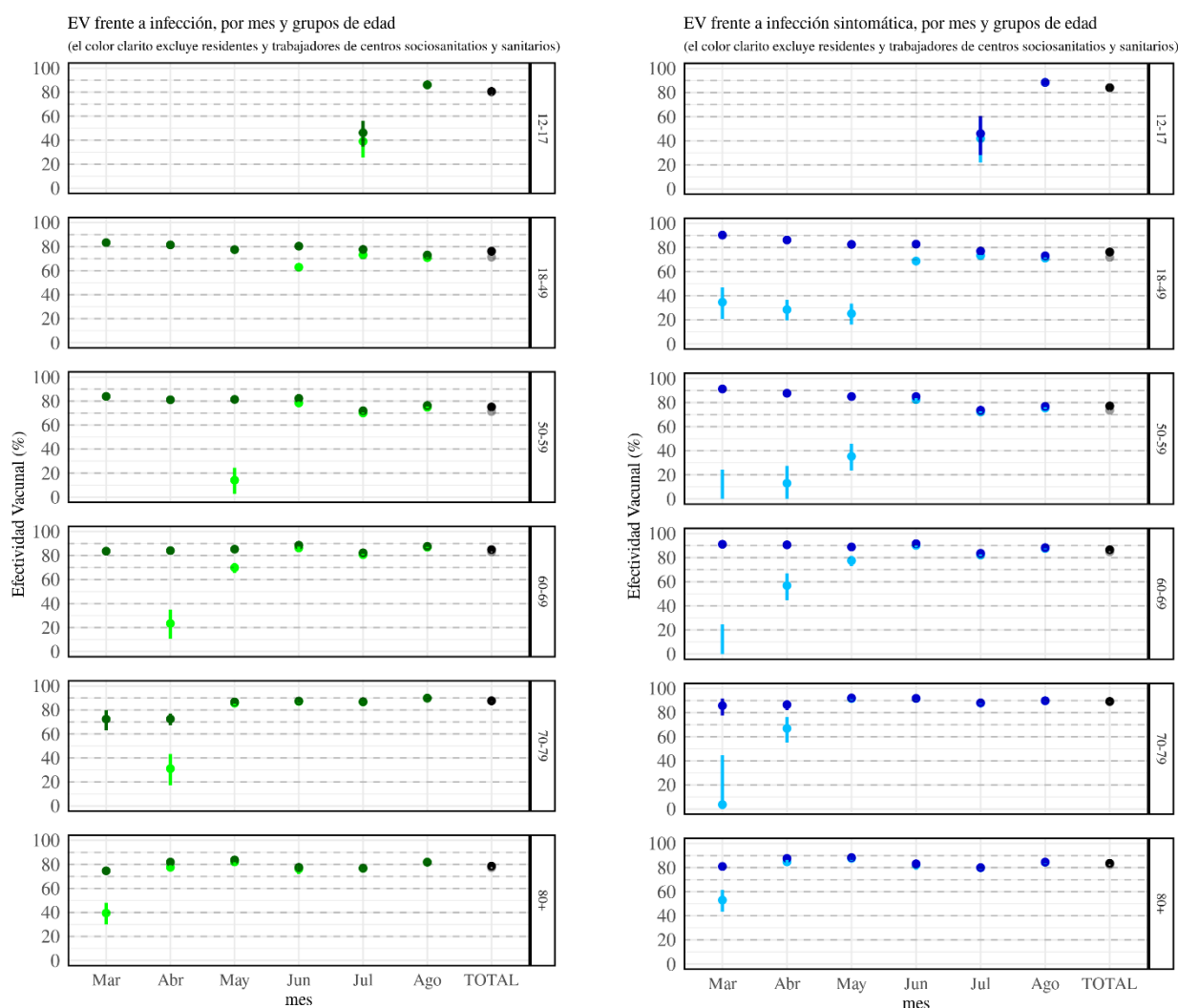
4.2 Efectividad de la vacuna por sexo y edad, e impacto de la vacunación en España

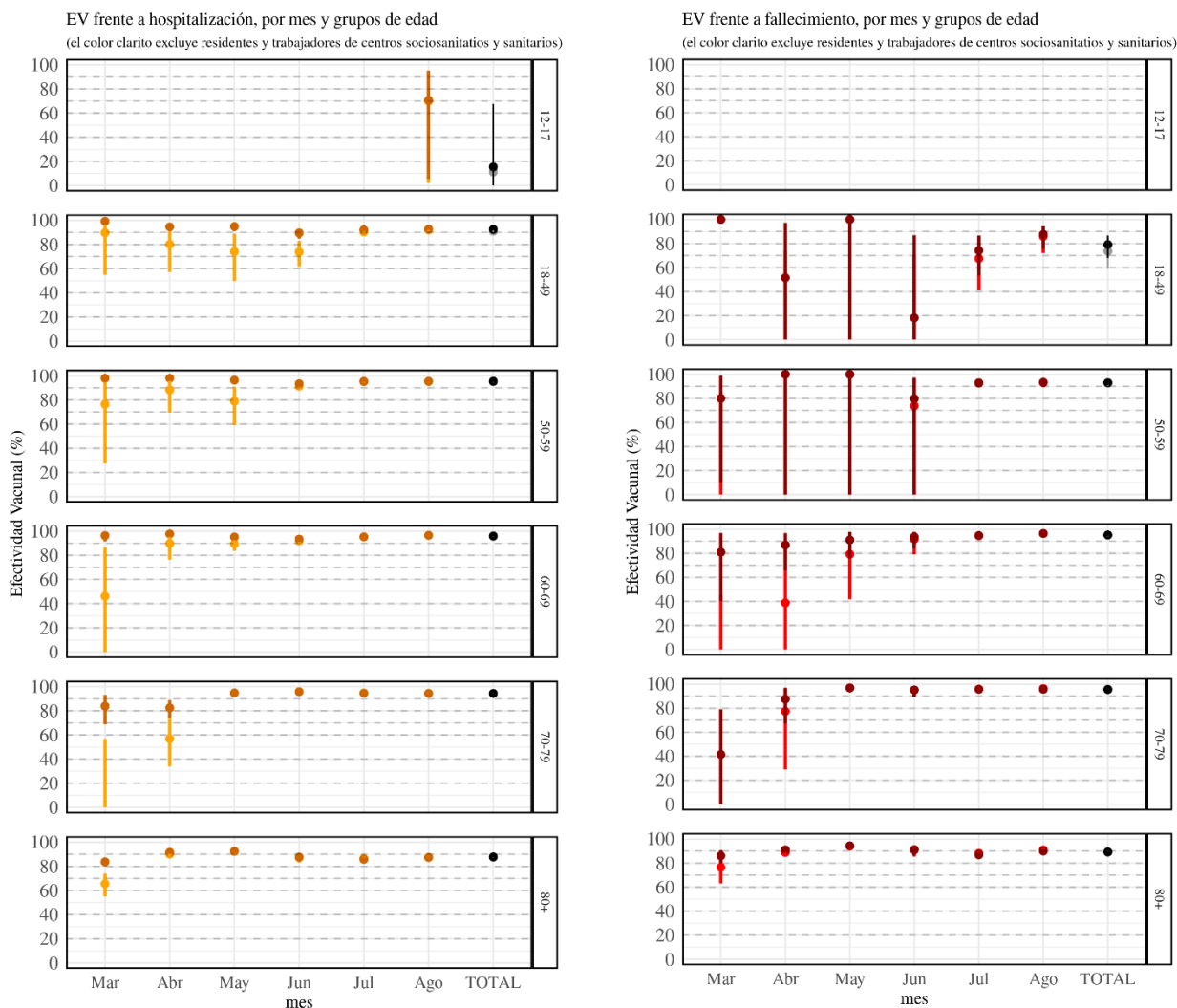
4.2.1 Efectividad de la vacunación por edad y sexo, por el método de *screening*

La Figura 4 muestra la efectividad de la vacunación utilizando el método de *screening* para infección total (asintomática o de cualquier nivel de gravedad), enfermedad COVID-19 sintomática, hospitalización o fallecimiento. Se ha calculado para cada uno de los grupos de edad que han ido entrando en el programa de vacunación, sin diferenciar por tipo de vacuna recibida. En cada mes, se analizan los casos de ese mes y la cobertura de vacunación en la fecha de referencia de cada caso, en su grupo de edad y comunidad autónoma.

Los resultados muestran una alta efectividad de la vacunación en los diferentes grupos de edad, sobre todo en la prevención de eventos graves como hospitalización, donde la reducción del riesgo supera el 90% en la mayoría de los grupos. La protección frente a infección en general es menor, oscilando entre el 70 y el 90%. En general, se observa que se mantiene una alta efectividad global, incluso transcurridos varios meses de la vacunación y tras la llegada y expansión de la variante delta, a finales de junio.

Figura 4. Efectividad de la vacunación por meses y grupos de edad





En todos los casos se observa que en los primeros momentos de la vacunación de cada grupo la protección es menor, mientras que aumenta en los meses donde se produce la vacunación mayoritaria del grupo. Es posible que estos grupos hayan tenido un mayor nivel de exposición y que eso haya determinado una menor protección de la vacunación, o que se hayan realizado pruebas de laboratorio de SARS-CoV-2 con mayor frecuencia que en otros grupos de población.

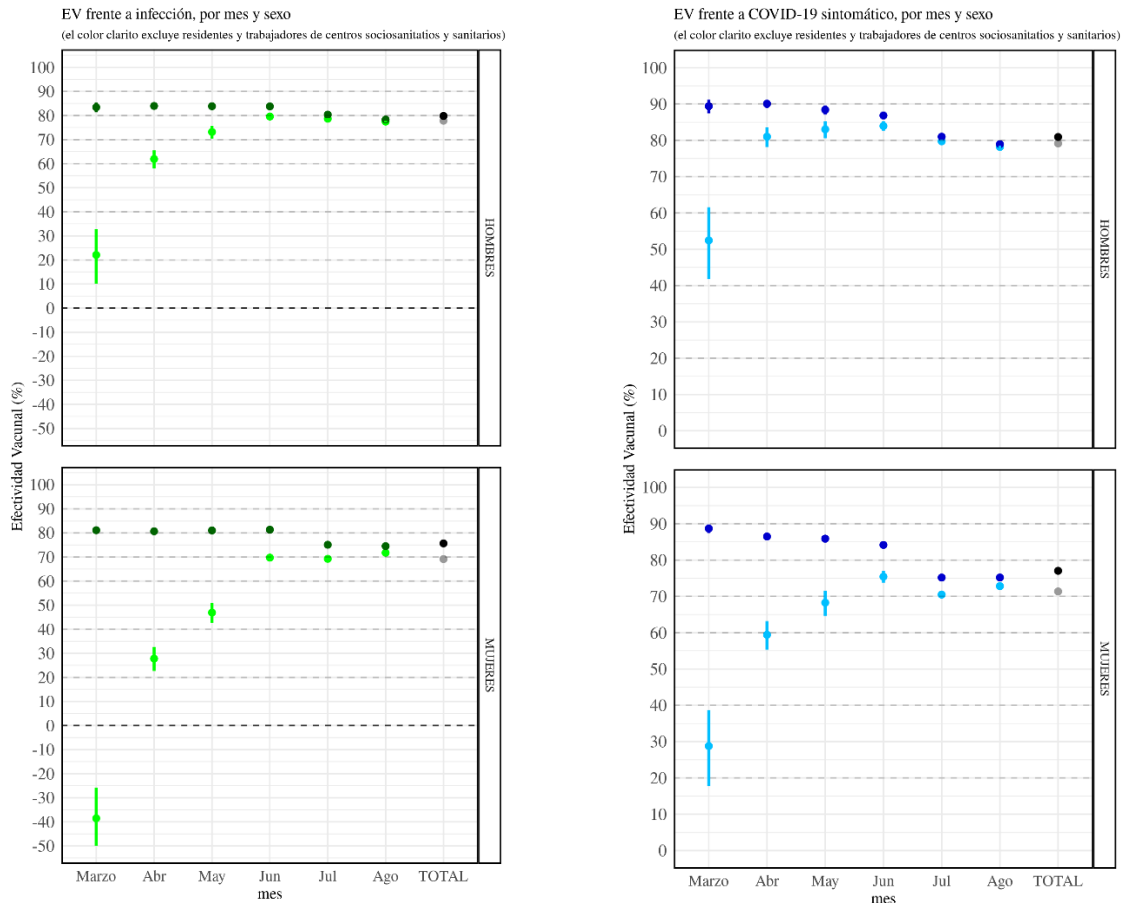
Este efecto podría explicar también una cierta disminución en la efectividad observada en el grupo entre 18 y 49 años en verano, ya que este grupo aglutina a diversos grupos de edad que se han vacunado secuencialmente entre los meses de junio y agosto. En cualquier caso, la diferencia solo es evidente para la efectividad frente a infección, mientras que para eventos graves como hospitalización y fallecimiento no se observan diferencias.

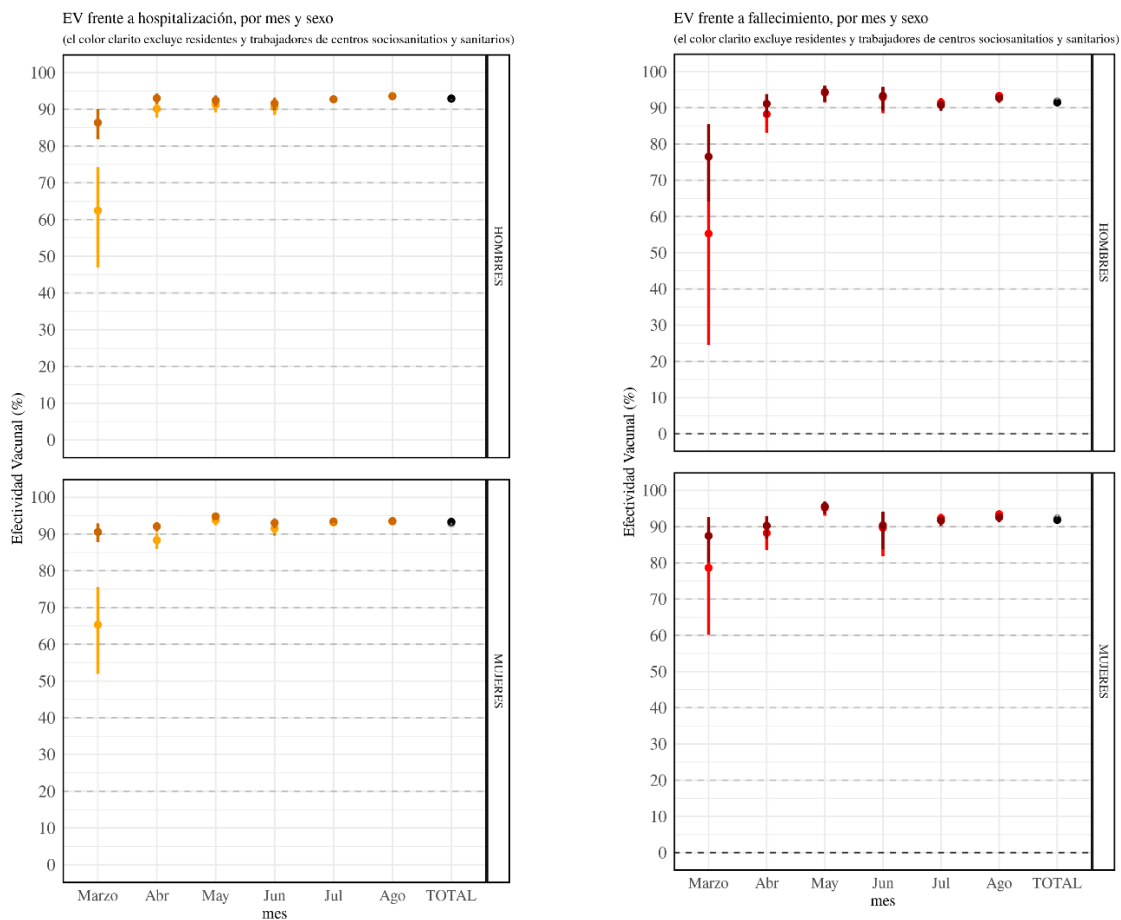
Las personas mayores de 80 años muestran una efectividad vacunal ligeramente inferior a otros grupos de edad. Durante el mes de agosto, la efectividad en ese grupo, excluyendo los residentes en centros de mayores, fue del 84,4% (intervalo de confianza 95%: 83,3-85,5) frente a infección sintomática, del 87,5% (86,2-88,7) frente a hospitalización, y del 90,9% (89,3-92,3) frente a fallecimiento. Las cifras respectivas para el grupo de 70-79 años fueron del 89,8%, 94,6% y 96,3%.

En cuanto a la EV por sexo (Figura 5), se observa como la efectividad de la vacunación es ligeramente inferior en mujeres que en hombres frente a la infección y la infección sintomática, mientras que no hay diferencias en la hospitalización y el fallecimiento. La aparente bajada de la EV con el tiempo tanto

en hombres como en mujeres para la infección y, sobre todo, para la infección sintomática, es posible que se deba a la incorporación de las cohortes más jóvenes a la vacunación, donde hemos visto que la efectividad está siendo inferior. En todo caso, y de forma consistente, esta disminución no se observa para los casos graves. Actualmente, la efectividad promedio se sitúa en el 76% para mujeres y 80% para hombres frente a infección, 77% y 81%, respectivamente, frente a infección sintomática, 93% frente hospitalización en ambos sexos, y 92% y 91% respectivamente frente a fallecimiento.

Figura 5. Efectividad de la vacunación por meses y sexo.





4.2.2 Impacto de la vacunación

La vacunación de los sucesivos grupos de edad ha supuesto un importante impacto en cuanto a disminución en la incidencia acumulada (IA) como se puede observar en la Figura 6. La vacunación de los grupos de mayor edad antes del verano hizo que durante los meses de julio y agosto la incidencia se mantuviera relativamente baja en esos grupos, a diferencia de la incidencia en los grupos de edad de menos de 40 años, en gran medida no vacunados. En cuanto a la gravedad de los casos, en la Figura 7 se puede observar como la letalidad ha ido disminuyendo tras el inicio de la vacunación en cada grupo de edad. Este hecho es más evidente en los mayores de 60 años, donde se redujo a la mitad entre la tercera y la quinta onda epidémica.

Figura 6. Incidencia Acumulada en 7 días por grupo de edad de casos con fecha de diagnóstico desde el 28 de diciembre de 2020

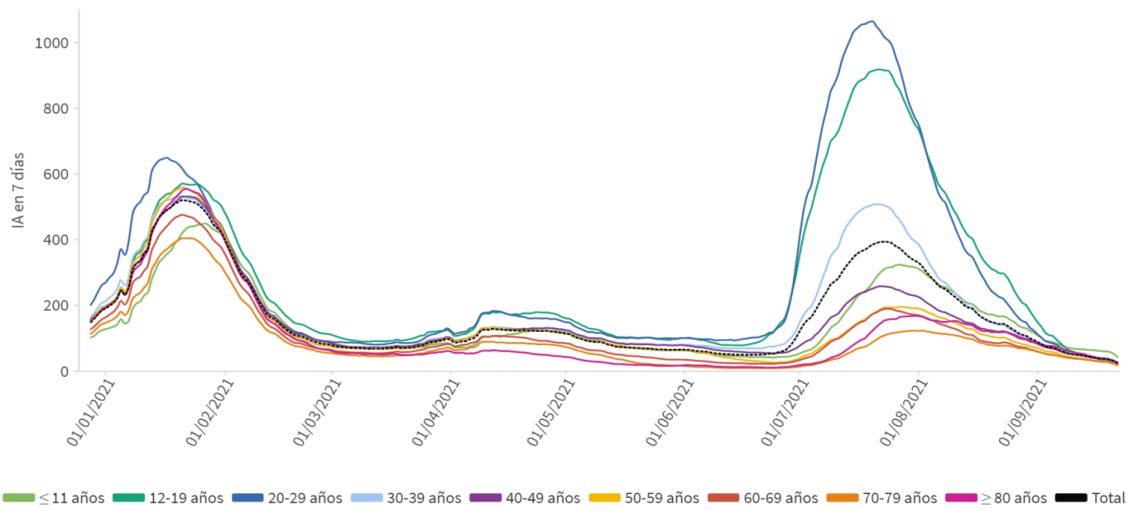
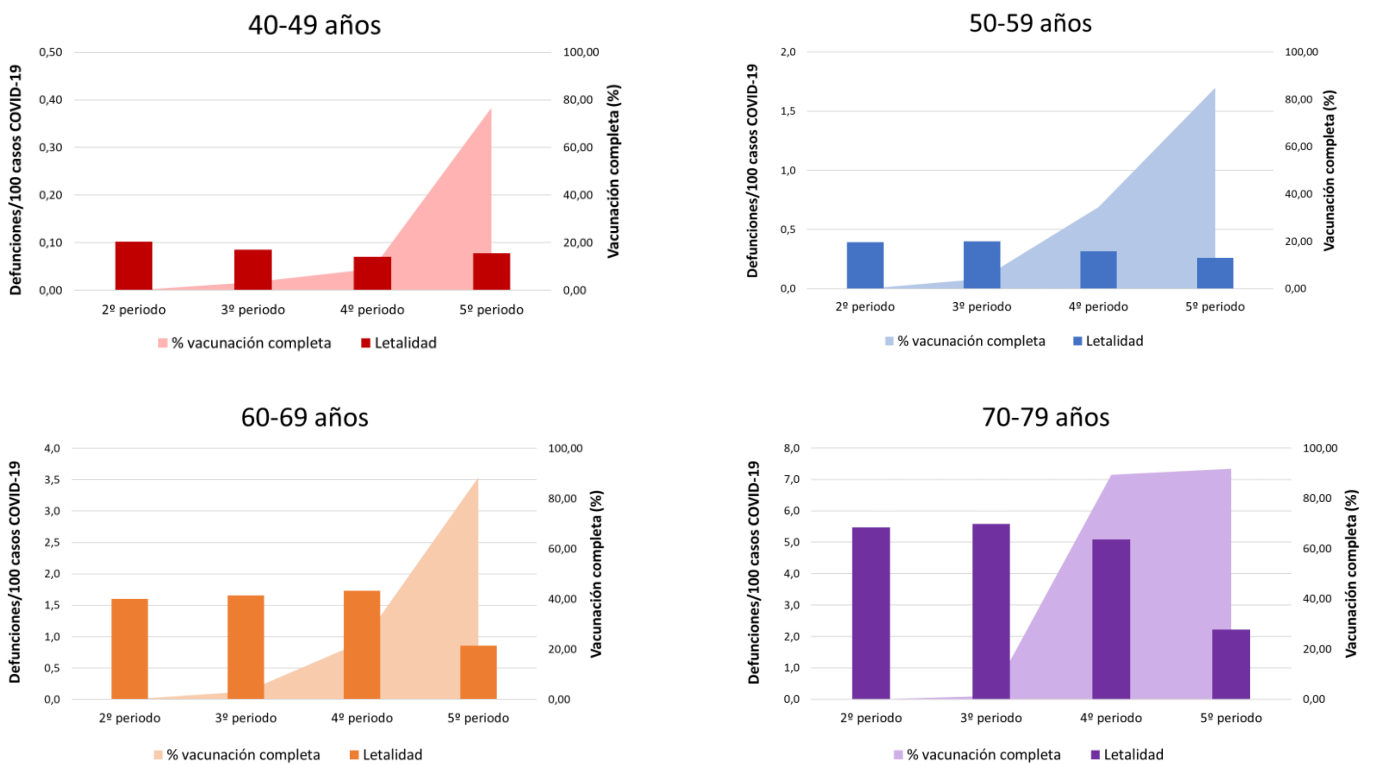
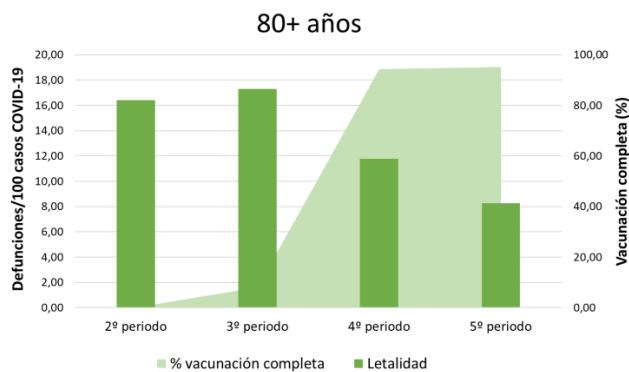


Figura 7. Letalidad (defunciones/100 casos de COVID-19) en cada onda o periodo pandémico. (Se señala la cobertura de vacunación completa al final de cada periodo pandémico).





4.3 Efectividad según tiempo transcurrido desde la vacunación

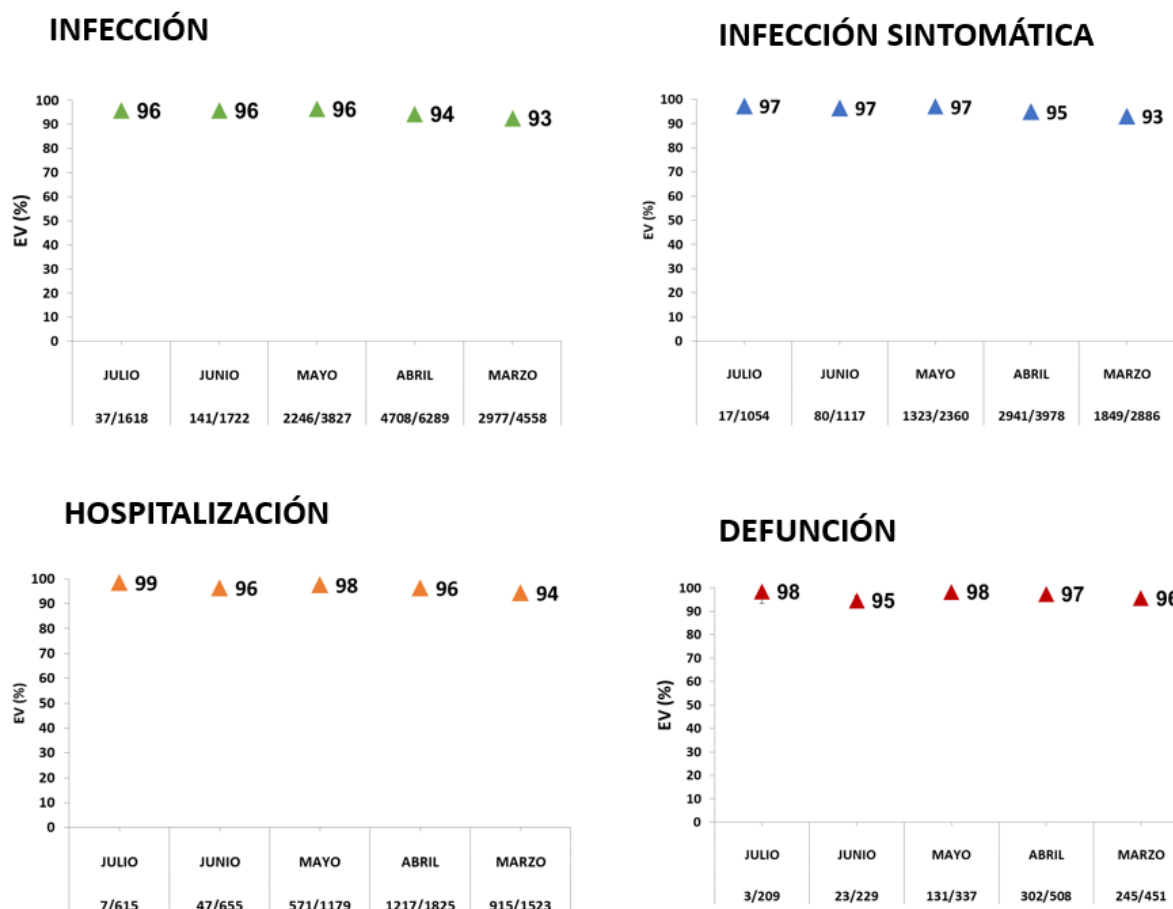
4.3.1 Resultados por el método de *screening*

Para cada grupo de edad se incluyeron casos que iniciaron la infección entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021, y que fueron vacunados en los meses previos. Así se comparó la proporción de casos de cada grupo de edad estudiado, con inicio de síntomas entre el 26 de julio y el 22 de agosto, que fueron vacunados en cada mes, con la proporción de la población control de referencia de cada grupo de edad vacunada en los diferentes meses.

4.3.1.1 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 80 y más años

La vacunación se inició en personas de 80 y más años en el mes de febrero, completándose a lo largo de marzo, y fundamentalmente se administraron vacunas de mRNA. En este grupo de población la efectividad de la vacunación (Figura 8) se mantiene en valores por encima de 90% tanto frente a infección, como frente a eventos de mayor gravedad como hospitalización y muerte, en los vacunados de julio a abril. Sólo en aquellas personas vacunadas en marzo podría sugerirse una ligera menor protección, de tres a cinco puntos porcentuales, en las estimaciones de EV frente a todos los eventos. Es difícil establecer con seguridad si la menor protección se debe a que las personas vacunadas en marzo han perdido parte de la protección de la vacuna, o si se debe a que tenían una efectividad de partida menor, como podrían sugerir los resultados mostrados en la Figura 7. Los resultados muestran que para el grupo de 80 y más años se mantiene una protección considerable de la vacuna frente a infección y eventos de mayor gravedad en las personas que se vacunaron desde el inicio de la campaña vacunación en este grupo de población.

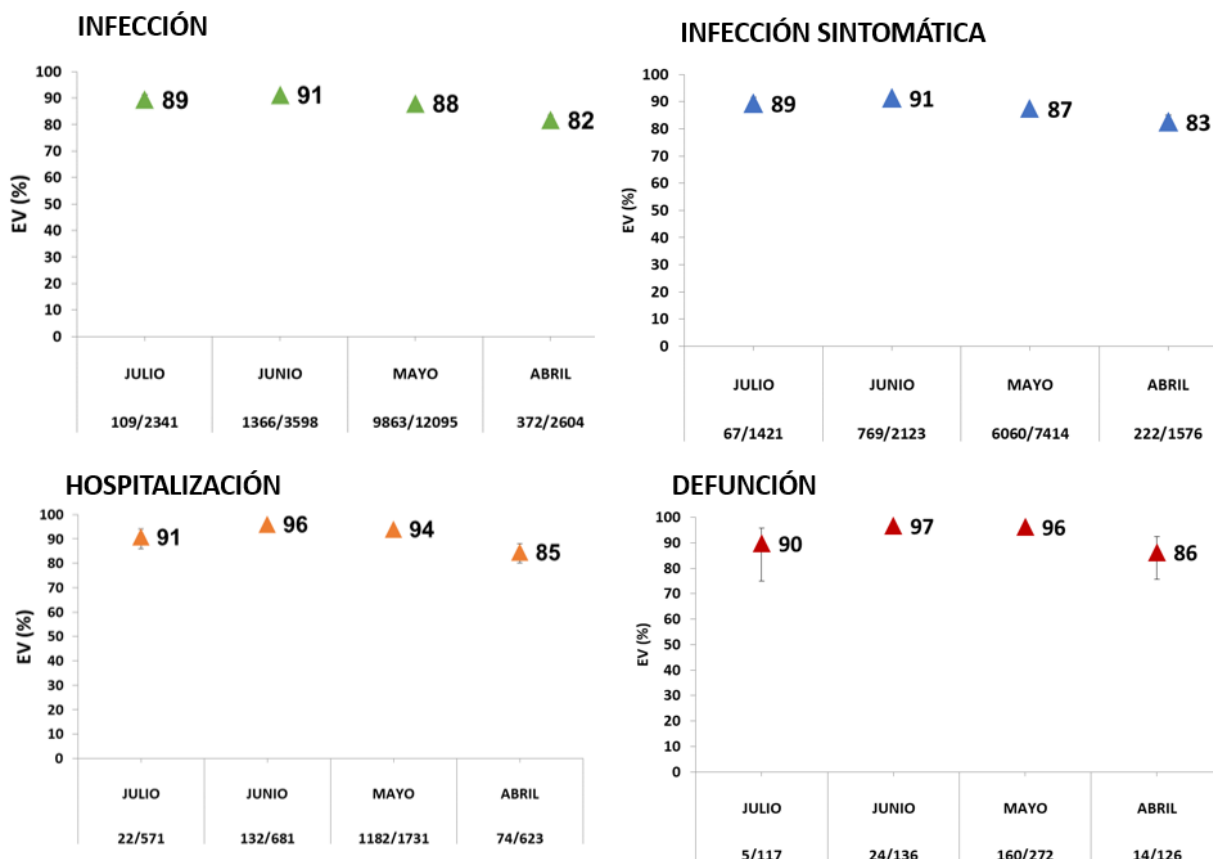
Figura 8. Efectividad de vacunación frente a infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 80 años y más, con inicio de síntomas entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021.



4.3.1.2 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 70-79 años

En las personas de 70-79 años, la vacunación se inició a primeros de abril, alcanzando la vacunación completa a lo largo de mayo, la mayoría con vacunas de RNAm. La efectividad de la vacuna (Figura 9) se mantiene estable tanto frente a infección e infección sintomática (valores cercanos a 90%), como frente a eventos más graves (90-97%) en los vacunados entre los meses de julio a mayo. En las personas que se vacunaron en el mes de abril se observa una ligera menor EV frente a infección sintomática (83%) y frente a eventos más graves como hospitalización y defunción (85%-86%), que podría deberse a alteraciones en la estimación por ser el primer mes en el que se inició la vacunación en este grupo de población, como ya se muestra en la Figura 7. Los resultados muestran que en las personas de 70-79 años que se vacunaron desde mayo a julio se mantiene una protección considerable de la vacuna frente a infección y eventos de mayor gravedad.

Figura 9. Efectividad de vacunación frente a infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 70-79 años y más, con inicio de síntomas entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021.

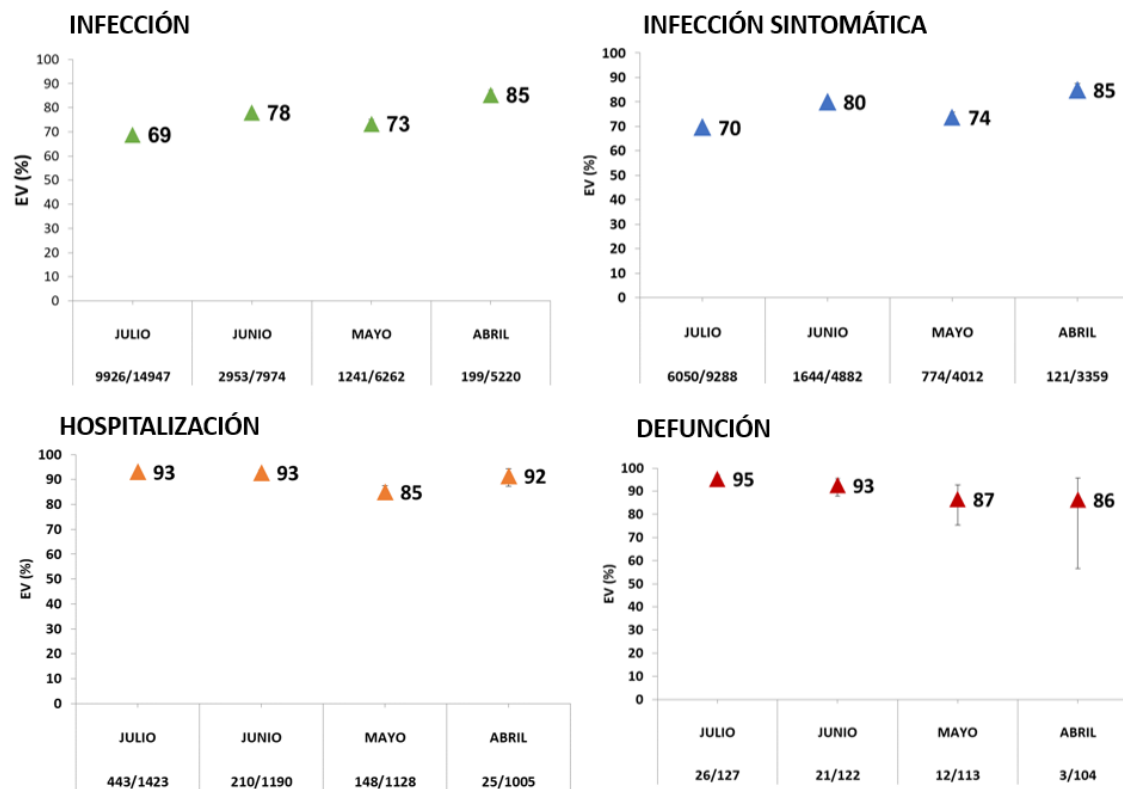


4.3.1.3 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 60-69 años

En las personas de 60-69 años la vacunación se inició a primeros de abril y la mayor parte de la población se vacunó con vacuna AstraZeneca, por lo que las segundas dosis se administraron en su mayoría durante el mes de junio. En este grupo de edad la EV frente a infección y frente a infección sintomática curiosamente es mayor en los vacunados en el mes de abril que en meses posteriores, probablemente en relación con que aquellos que tenían la pauta de vacunación completa en el mes de abril se vacunaron con vacunas de ARNm. En las personas vacunadas en julio la efectividad es de 69%-70%. La protección frente a hospitalización se mantiene en valores por encima del 90% en los vacunados entre los meses de abril a julio. Sin embargo, se observa una menor protección frente a la defunción con el tiempo desde la vacunación, pasando de un 95% a un 86% de efectividad en los vacunados en julio y abril, respectivamente.

En el grupo de 60-69 años se observa una EV en general menor frente a infección e infección asintomática que en personas de mayor edad.

Figura 10. Efectividad de vacunación frente a infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 60-69 años y más, con inicio de síntomas entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021.

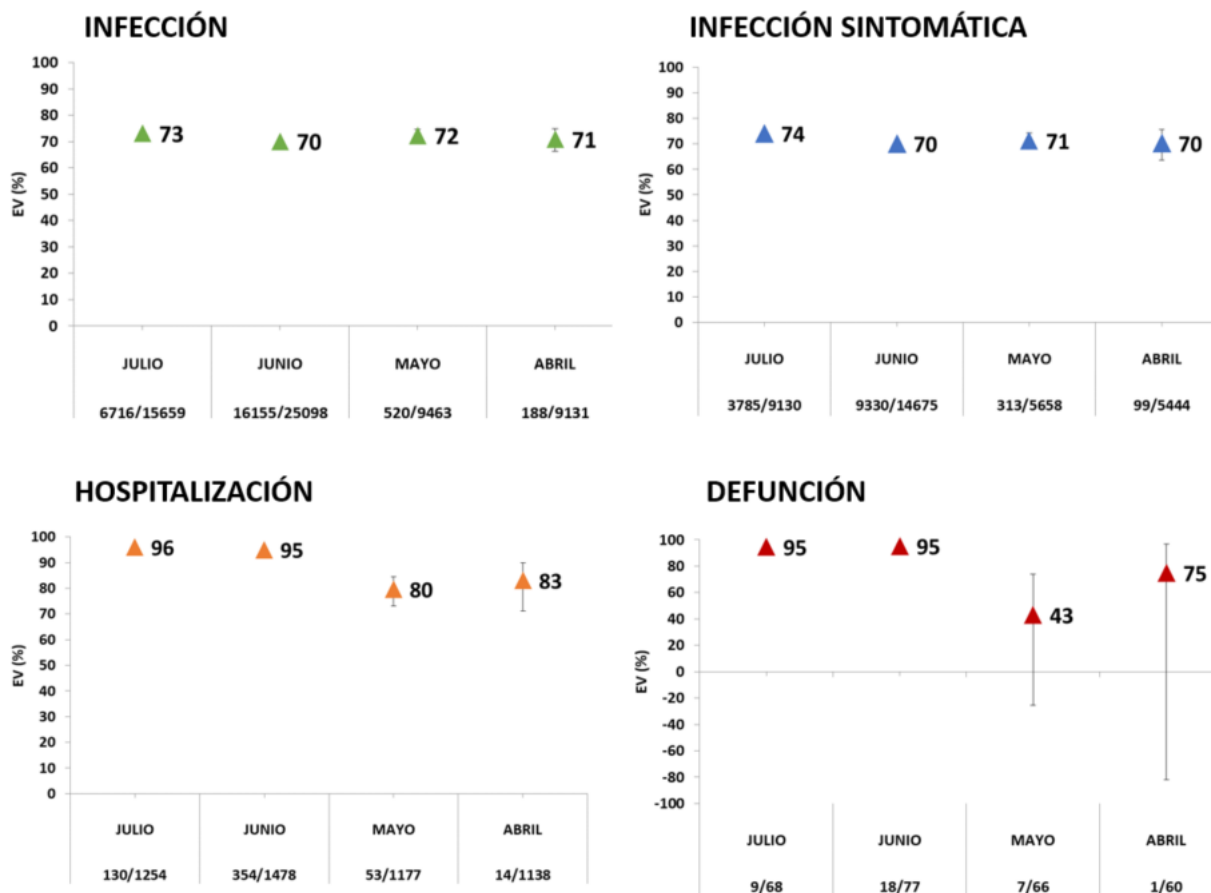


4.3.1.4 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 50-59 años

En las personas de 50-59 años la vacunación se inició a primeros de abril, alcanzándose la vacunación completa a lo largo de junio y primeros de julio. Es en este grupo de edad donde se han administrado un mayor número de vacunas diferentes (ver 4.4. Efectividad según el tipo de vacuna recibida). La EV frente a infección y frente a infección sintomática se mantiene en valores entre 70% y 73%, en aquellas personas vacunadas entre julio y abril, sin que se evidencie una menor efectividad en las personas vacunadas hace más tiempo. Como sucede en las personas de 60-69 años, la protección frente a eventos más graves es mayor que frente a infección. La EV de las personas vacunadas en el mes de julio frente a hospitalización (96%) y muerte (95%) disminuye a 83% y 75%, respectivamente, en las personas de 50-59 años que se vacunaron en el mes de abril.

En el grupo de 50-59 años se observa una EV en general mayor frente eventos de mayor gravedad que frente a infección e infección asintomática. Además, podría existir una menor protección frente a eventos más graves como la hospitalización y muerte, en personas que se vacunaron en los meses de abril y mayo.

Figura 11. Efectividad de vacunación frente a infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 50-59 años y más, con inicio de síntomas entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021.

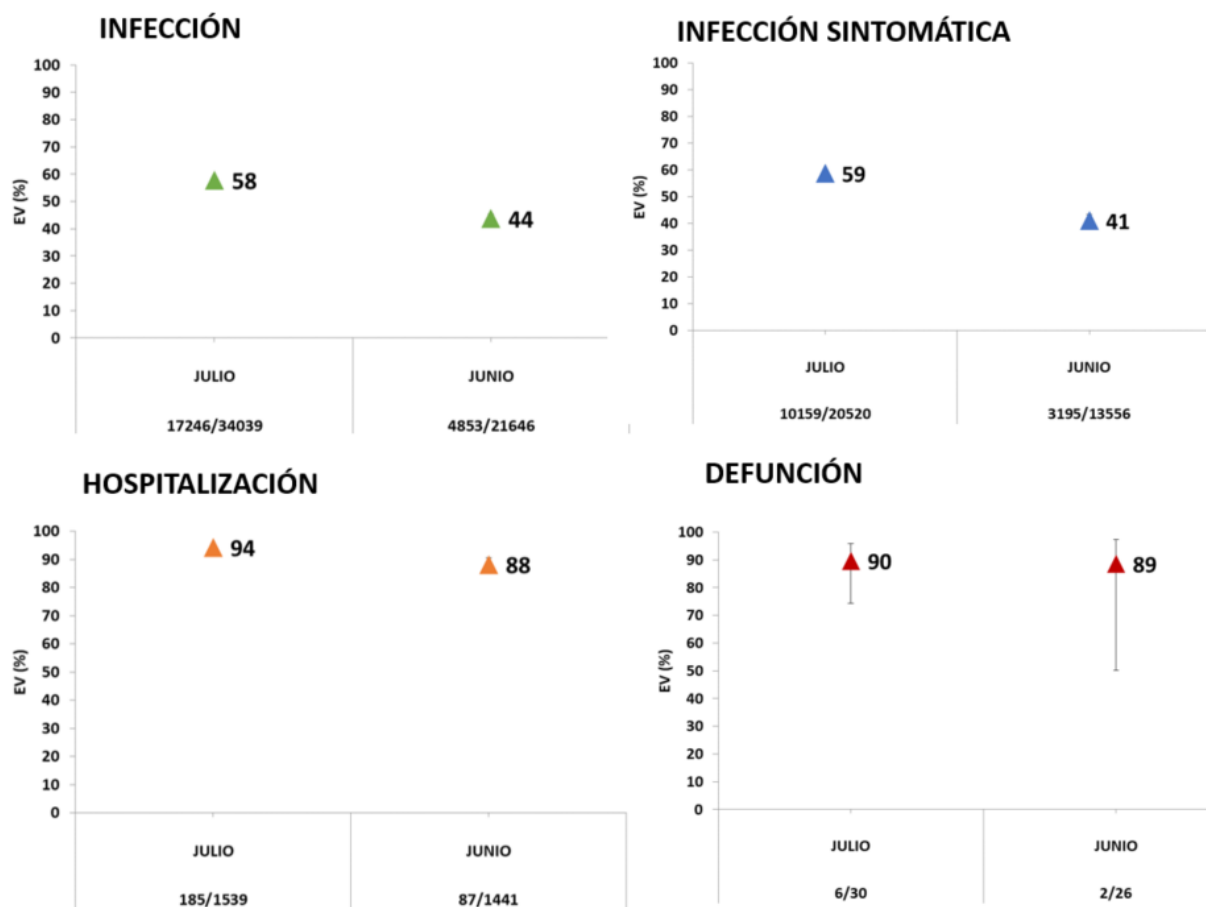


4.3.1.5 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 40-49 años

La vacunación masiva en el grupo de 40-49 años se inició a mediados del mes de junio, por lo que sólo se presentan las estimaciones de EV en aquellas personas con pauta completa de vacunación en junio y julio. Se observa menor efectividad frente a infección y frente a infección sintomática en las que se vacunaron en junio (44% y 41%) respecto a las que se vacunaron en julio (58% y 59%). La protección de la vacuna frente a hospitalización y defunción es mayor que frente a infección y, si bien se evidencia una menor protección frente a los eventos más graves en las personas vacunadas hace más tiempo, la diferencia es mucho menor que frente a infección (88% y 89%, respectivamente, en las vacunadas en junio), posiblemente también por el corto tiempo de seguimiento.

En el grupo de 40-49 años se observa una protección en general mayor frente eventos de mayor gravedad que frente a infección e infección asintomática.

Figura 12. Efectividad de vacunación frente a infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 40-49 años y más, con inicio de síntomas entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021.



4.3.2 Resultados del estudio basado en REGVACU y SERLAB

Para investigar en mayor profundidad la efectividad relativa según el tiempo transcurrido desde la vacunación, se seleccionaron de REGVACU personas nacidas entre 1941 y 1906 (correspondientes a las cohortes que en la actualidad estarían entre los 70 y los 115 años), ya que son grupos que se han vacunado hace un tiempo suficiente para observar una hipotética bajada en la inmunidad. Se han seleccionado los casos que tenían vacunación completa con vacuna Pfizer o Moderna en los meses de marzo, abril, mayo o junio. El 1 de junio había un 85% de personas de 70-79 años con la pauta completa y el 100% de los de 80 y más años, por lo que no se consideraron personas que alcanzaron la vacunación completa posteriormente y que podrían tener características diferentes por las cuales haber pospuesto la vacunación. Se seleccionaron personas en las que no consta ninguna prueba positiva frente a SARS-Co-V antes del 22 de julio 2021. El evento de interés se define como tener una primera prueba de laboratorio positiva para SARS-CoV-2 registrada en SERLAB entre el 26 de julio y el 22 de agosto de 2021 (semanas 30 a la 33), periodo de circulación prácticamente exclusiva de variante delta.

Se realizó un análisis global y por tipo de vacuna, Pfizer o Moderna. Se comparó en cada caso el riesgo en personas vacunadas en diferentes meses: marzo vs abril, marzo vs mayo, abril vs mayo etc. Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados del análisis.

Tabla 1. Riesgo de infección por SARS-CoV-2 de cualquier nivel de gravedad entre el 26 de julio y el 22 de agosto según el mes de vacunación completa en personas de 70-79 años.

Análisis	Mes de vacunación	Personas en riesgo a 26 de julio	Nuevas infecciones	Incidencia por 100.000	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p-valor
Marzo vs. Abril	Abril (ref)	60.414	270	446.9		
	Marzo	33.729	232	687.8	1.26 (1.00 – 1.59)	0.054
Marzo vs. Mayo	Mayo (ref)	2.742.633	9.673	352.7		
	Marzo	34.074	236	692.6	1.95 (1.71 – 2.23)	< 0.001
Marzo vs. Junio	Junio (ref)	487.665	1.474	302.3		
	Marzo	34.029	236	693.5	2.24 (1.87 – 2.68)	< 0.001
Abril vs. Mayo	Mayo (ref)	2.755.967	9.757	354.0		
	Abril	61.618	280	454.4	1.20 (1.05 – 1.37)	0.008
Abril vs. Junio	Junio (ref)	491.851	1.506	306.2		
	Abril	61.618	274	444.7	1.45 (1.15 – 1.82)	0.002
Mayo vs. Junio	Junio(ref)	496.307	1.522	306.7		
	Mayo	2.789.771	9.881	354.2	1.22 (1.11 – 1.34)	< 0.001

Tabla 2. Riesgo de infección por SARS-CoV-2 de cualquier nivel de gravedad entre el 26 de julio y el 22 de agosto según el mes de vacunación completa en personas de 80 años o más.

Análisis	Mes de vacunación	Personas en riesgo a 26 de julio	Nuevas infecciones	Incidencia por 100.000	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p-valor
Marzo vs. Abril	Abril (ref)	1.108.794	5.218	470.6		
	Marzo	592.109	3.224	544.5	1.16 (1.05-1.18)	< 0.001
Marzo vs. Mayo	Mayo (ref)	647.430	2.510	387.7		
	Marzo	588.879	3.203	543.9	1.36 (1.21 – 1.50)	< 0.001
Marzo vs. Junio	Junio (ref)	25.837	137	530.2		
	Marzo	561.685	3.018	537.3	1.02 (0.78 - 1.34)	0.865
Abril vs. Mayo	Mayo (ref)	657.426	2.556	388.8		
	Abril	1.111.590	5.220	469.6	1.11 (1.03 – 1.18)	0.005
Abril vs. Junio	Junio (ref)	26.016	139	534.3		
	Abril	1.082.405	5.045	466.1	0.92 (0.74 – 1.14)	0.434
Mayo vs. Junio	Junio(ref)	25.972	139	535.2		
	Mayo	648.809	2.512	387.2	0.82 (0.66 – 1.04)	0.097

Se observa, tanto en el grupo de 70-79 años como en el de 80 y más años una caída relativa de la efectividad de entre el 10 y el 30% al cabo de un mes desde la vacunación completa, siendo este efecto similar independientemente del momento calendario. La diferencia se incrementa con el tiempo transcurrido desde la vacunación, llegando a ser el riesgo de infección 2,24 veces mayor en las personas vacunadas en junio en comparación con las vacunadas en marzo. La excepción son las personas de 80 y más años vacunadas en junio, en las que no se observan estas diferencias, si bien es un mes en el que la vacunación masiva de ese grupo ya se había completado y es difícil asegurar que las vacunadas en junio no son diferentes de las vacunadas con la mayor parte de su grupo.

En general, aunque se ha controlado por edad, sexo, comunidad autónoma, semana de la vacunación y número de pruebas de SARS-CoV-2 en el último año, debido a las características del programa de vacunación es difícil asegurar que las personas vacunadas antes son similares a las vacunadas más tarde en todas las características relevantes que influyen en el riesgo de infección por SARS-CoV-2, haciendo que sea necesario interpretar estos resultados con precaución.

Es importante también tener en cuenta que estos resultados muestran efectos relativos, que es preciso traducir en efectividad real de la vacunación, ya que incrementos de 2 veces sobre un riesgo bajo, continúa siendo bajo, no poniendo en riesgo la EV del programa, como se puede observar en las altas efectividades mostradas en apartados anteriores.

4.4 Efectividad según el tipo de vacuna recibida

4.4.1 Resultados de efectividad por tipo de vacuna por el método de screening

4.4.1.1 Efectividad de una dosis de vacuna de AstraZeneca

En España, hasta el 23 de agosto, de 10.387.100 dosis recibidas de Astra-Zeneca se habían administrado un total de 8.227.260 (79,2%): 5.058.430 personas habían recibido al menos una dosis (18,4%) y 3.265.648 personas (15,6%) había recibido la pauta completa.

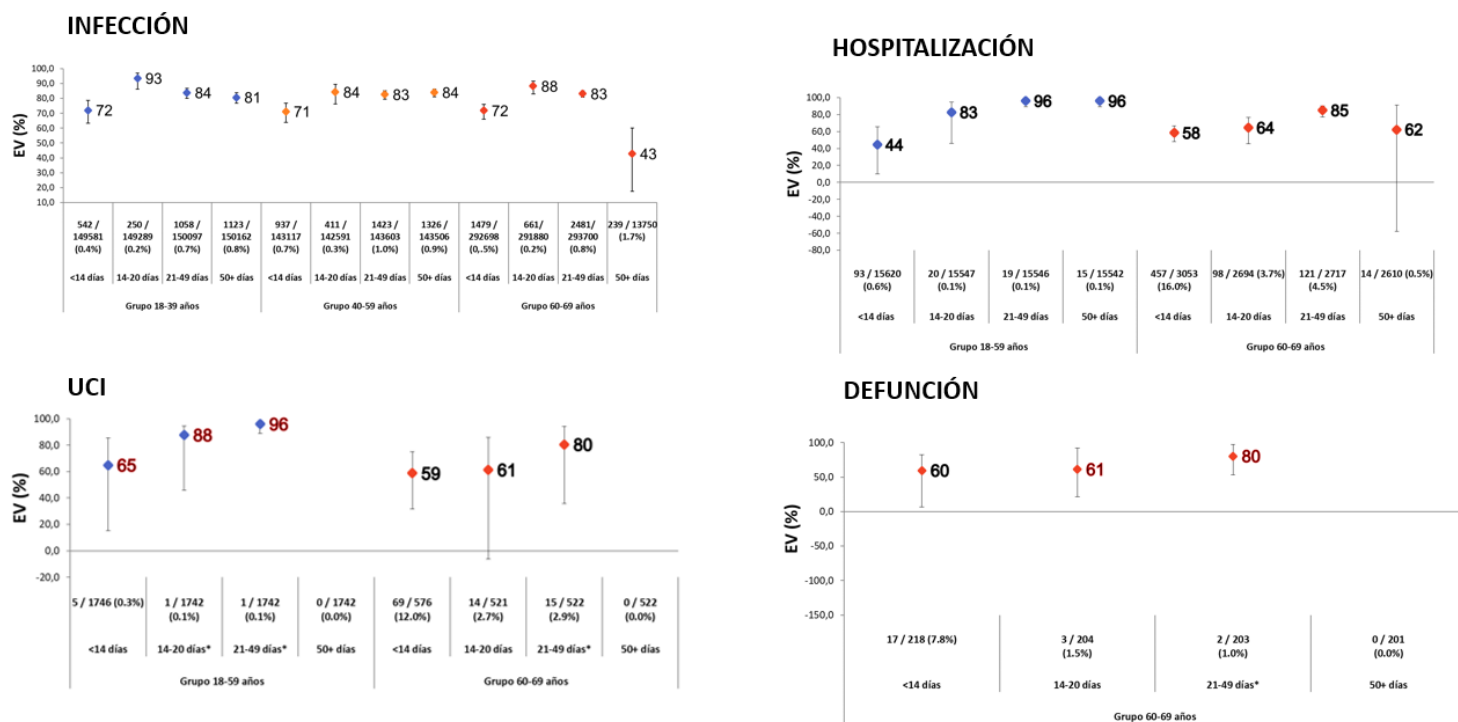
Se evaluó la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en diferentes intervalos de tiempo después de una dosis de AstraZeneca: <14, 14-20, 21-49 y 50 y más días, en la población de 18 a 69 años.

El periodo de estudio fue entre el 27 de diciembre de 2020 hasta el 9 de junio de 2021. El número total de casos de COVID-19 obtenidos de SiViES entre 18 y 69 años incluidos en el análisis final fue 317.937, entre los cuales se incluyen 18.960 hospitalizados, 2.353 ingresados en UCI y 522 fallecidos.

Para la estimación del numerador (proporción de población vacunada -PPV-), se seleccionaron en REGVACU todos los registros entre el 27 de diciembre de 2020 y 9 de junio, entre 18 y 69 años que habían sido vacunados con una dosis de AstraZeneca, lo que supone un total de 4.335.145 personas. Para la estimación del denominador de la PPV, a la población entre 18 y 69 años (INE a de 1 de julio de 2020) se le restó el número de personas que habían sido vacunados con al menos 1 dosis de alguna de las otras vacunas, resultando un total de 8.703.460 personas, de las que un 76,4% fueron vacunadas con Pfizer, un 17,1% con Moderna y un 6,5% con Janssen.

La efectividad aumenta con los días transcurridos desde la administración de la vacuna, hasta alcanzar un pico de EV frente a infección por encima de 80%, entre los 14-20 días después de la primera dosis de AstraZeneca (Figura 13). Mientras que la EV se mantiene después de 50 días de la vacunación en los menores de 60 años, se observa una disminución en el grupo de 60-69 años. La protección es mayor frente a eventos más graves como hospitalización e ingreso en UCI con valores de EV superiores a 95% en menores de 60 años, entre 21-49 días de la administración de una dosis de AstraZeneca, y algo menor en el grupo de 60-69 años (80%-85%). La protección frente a defunción sólo se pudo estimar en el grupo de 60-69 años, con 80% de efectividad entre 21-49 días de la vacunación.

Figura 13. Efectividad de la vacunación frente a infección, hospitalización, ingreso en UCI y defunción en casos COVID-19 de 18-69, vacunados con 1 dosis de AstraZeneca, por días después de la vacunación (hasta 9 de junio)



Los resultados obtenidos indican que una dosis de AstraZeneca ofrece una protección mayor frente a eventos graves como la hospitalización o la admisión en UCI que frente a infección y se mantiene hasta 50 y más días para la prevención de infección y hospitalización y hasta 49 días para la prevención de ingreso en UCI. Se sugiere que una dosis de AstraZeneca ofrece una mayor protección a largo plazo frente a infección y eventos más graves en menores de 60 años que en el grupo de mayor edad. En la interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta el momento temporal en que se realizó y es necesario que estos primeros resultados sean adecuadamente contextualizados e interpretados con cautela.

4.4.1.2 Efectividad de la vacunación completa según tipo de vacuna

Se estudió la efectividad de los diferentes tipos de vacunas frente a COVID-19 utilizadas en España frente a la infección, infección sintomática, hospitalización y muerte con COVID-19 confirmado. Para ello, se seleccionaron personas entre los 50 y los 59 años ya que este grupo recibió la vacuna Janssen de forma generalizada, lo que permite una comparabilidad mayor de los diferentes tipos de vacunas. También es un grupo en que se utilizaron las diferentes vacunas simultáneamente en el tiempo, lo que reduce la colinealidad entre el tipo de vacuna, la edad y el tiempo desde la vacunación, que en muchas ocasiones impide establecer comparaciones directas entre tipos de vacunas o según grupos de edad.

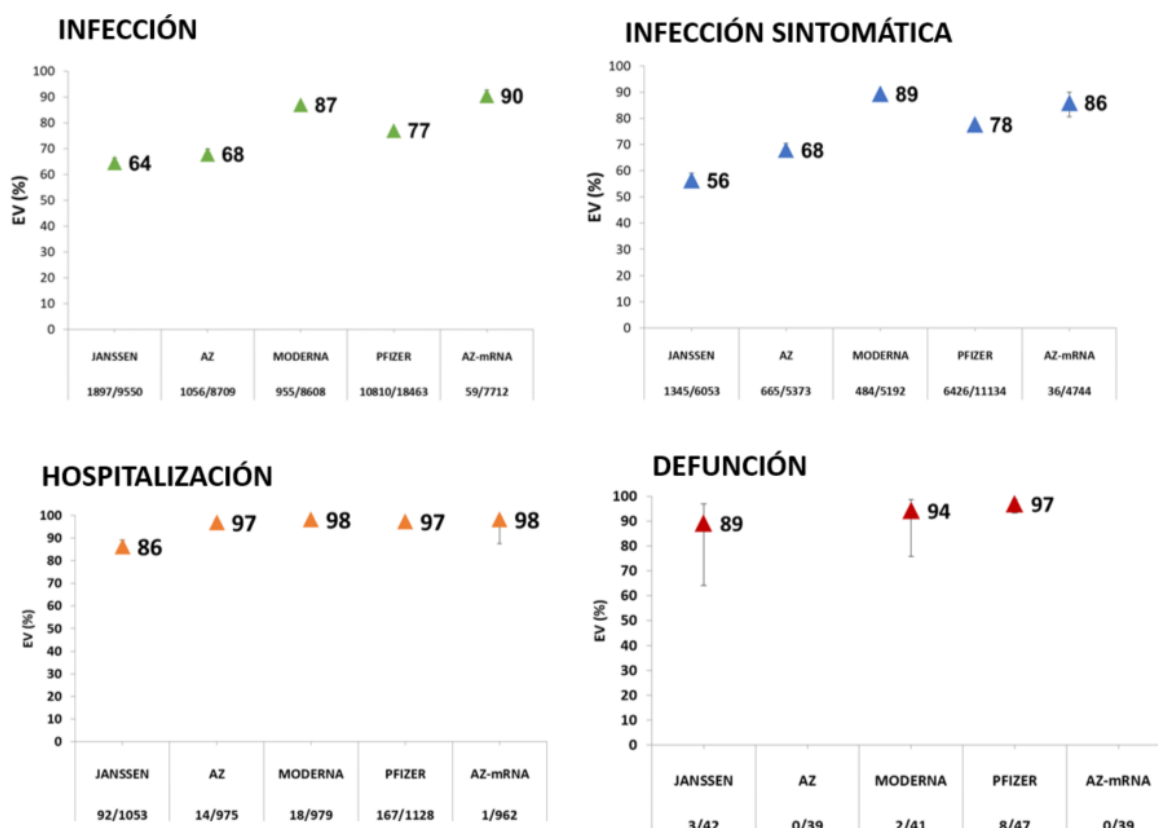
Se seleccionaron los casos de COVID-19 con inicio de síntomas entre 1 y 30 de Agosto de 2021 (RENAVE) que habían sido vacunados con Janssen, Pfizer, Moderna o AstraZeneca en las semanas epidemiológicas 23 a la 26 (correspondiente en su mayor parte al mes de junio), periodo en que el 71% de este grupo de edad alcanzó la vacunación completa. Esto permitió centrarse en las semanas en que se llevó a cabo la vacunación masiva de estos grupos de edad, eliminando del análisis a los primeros y los últimos en acceder a la vacunación, que podrían tener características diferentes que interfirieran en el análisis. Se eliminaron del análisis los casos residentes en centros sociosanitarios u otro tipo de instituciones (por ejemplo, prisiones), ya que son poblaciones que recibieron vacunas específicas y con un riesgo diferenciado del de la población general de exposición a SARS-CoV-2.

Se seleccionaron casos de COVID-19 con infección sintomática y asintomática, sólo con infección sintomática, hospitalizados o fallecimientos con COVID-19 notificados a la RENAVE.

Para la población control (REGVACU) se seleccionaron las personas nacidas entre 1962 y 1971 que no constaran como residentes en centros sociosanitarios ni otras instituciones, y que alcanzaran la vacunación completa en las semanas 23 a la 26 con Janssen, Pfizer, Moderna o AstraZeneca.

En los resultados obtenidos (Figura 14), se aprecian diferencias en la protección de los diferentes tipos de vacuna COVID-19 frente a eventos de diversa gravedad.

Figura 14. Efectividad de la vacunación frente a infección sintomática, hospitalización y defunción en casos COVID-19 de 50-59 años con inicio de síntomas entre 1-30 de agosto de 2021 vacunados con Janssen, Pfizer, Moderna o AstraZeneca



La vacuna Moderna alcanza la EV más alta frente a infección e infección sintomática (87% y 89%), seguida de Pfizer (77% y 78%), mientras que la efectividad para las vacunas AstraZeneca y Janssen es menor, de 68% para AstraZeneca frente a ambos eventos y 64% y 56% para Janssen, respectivamente.

La protección frente a la hospitalización es mayor del 95% para todas las vacunas y algo menos para Janssen (86%), mientras que la defunción sigue un patrón similar, si bien sólo se han podido obtener estimaciones para Moderna y Pfizer (<95%) y algo menos para Janssen (89%).

La EV de la vacuna con pauta heteróloga AstraZeneca/ARNm es alta frente a infección (90%), así como a frente a los eventos más graves (>95%). En resumen, estos resultados sugieren que la vacuna de Moderna ofrece mayor protección que Pfizer frente a la infección y frente a COVID-19 sintomático, mientras que la protección es menor para Janssen y, de forma menos consistente, para AstraZeneca. La EV frente a eventos más graves, como la hospitalización y defunción es alta para todas las vacunas, no observándose diferencias relevantes entre ellas, con una protección ligeramente menor para Janssen.

4.4.2 Riesgo comparativo según el tipo de vacuna basado en REGVACU y SERLAB

Para investigar en mayor detalle la efectividad relativa según el tipo de vacuna recibida, se seleccionaron de REGVACU las personas nacidas entre 1962 y 1971 que alcanzaran la vacunación completa con alguna de las vacunas utilizadas en España, bajo los mismos criterios seguidos en el estudio con el método de *screening*. Se seleccionaron personas sin prueba positiva frente a SARS-CoV-2 antes del 1 de agosto de 2021. Se estudió el riesgo de una primera prueba positiva para SARS-CoV-2 en SERLAB entre el 1 y el 31 de agosto.

Se realizó una comparación directa entre cada tipo de vacuna con la vacuna de Pfizer, que actuó de referencia, al ser la vacuna que se había utilizado de forma más numerosa. La Tabla 3 muestra los resultados de los análisis realizados en las muestras emparejadas. El número de personas vacunadas con cada tipo de vacuna no es homogéneo ya que depende de las personas que son eliminadas durante el emparejamiento para cada análisis individual.

Tabla 3. Riesgo de infección confirmada por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas con Moderna, AstraZeneca (en pauta homóloga o heteróloga) o Janssen comparados con personas completamente vacunadas con Pfizer.

Vacuna que se analiza	Grupo de comparación	Personas en riesgo 1 Ago	Nuevas infecciones	Incidencia cruda por 100.000	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p-valor
Moderna	Ref (Pfizer)	2.748.367	11.436	416.1	-	
	Moderna	412.956	936	226.7	0.55 (0.50 – 0.61)	<0.01
AstraZeneca	Ref (Pfizer)	2.234.865	9.383	419.8	-	
	AstraZeneca	147.901	743	502.4	1.23 (1.12 – 1.36)	<0.01
AstraZeneca/ mRNA	Ref (Pfizer)	2.127.225	8.789	413.2	-	
	AstraZeneca/ mRNA	26.504	106	399.9	0.97 (0.77-1.23)	0.791
Janssen	Ref (Pfizer)	2.774.208	11.479	413.8	-	
	Janssen	315.559	2.544	806.2	2.17 (1.83 – 2.58)	<0.01

* *Incidencia cruda acumulada durante el periodo del 1 al 31 de agosto*

Los resultados muestran que el riesgo de infección por SARS-CoV-2 de cualquier nivel de gravedad durante el mes de agosto fue 2,17 veces mayor para las personas que habían sido vacunadas con **Janssen** que para las vacunadas con Pfizer. La vacunación con **dos dosis de AstraZeneca** también mostró un ligero incremento del riesgo (del 23%), mientras que las personas que recibieron como **segunda dosis una vacuna de ARNm** (fundamentalmente vacunadas con primera dosis de Pfizer), tuvieron un riesgo de infección similar a los vacunados con pauta completa de Pfizer. El menor riesgo lo mostraron las personas vacunadas con dos dosis de vacuna de **Moderna**, que tuvieron un 45% menor riesgo de infección que las vacunadas con Pfizer.

Aunque los resultados apuntan diferencias en la protección conferida por los distintos tipos de vacunas, es preciso tener en cuenta algunas **limitaciones** a la hora de interpretarlos.

5. LIMITACIONES

El método de *screening* es una aproximación pragmática a la estimación de la efectividad de las vacunas que no permite ajustar por una variedad de factores que pueden estar influyendo en la misma. Por ello, está más expuesto a sesgos que otros diseños más exactos basados en datos individuales. El grupo de trabajo seguimiento de la efectividad de la vacunación en España está trabajando en poder utilizar fuentes poblacionales de base individual, como la base de datos de tarjeta sanitaria, para proporcionar estimaciones cada vez más sólidas de la efectividad de las vacunas de COVID-19 en España.

Además, por la forma en que se ha implantado el programa de vacunación, existe una alta colinealidad entre la edad de las personas, el momento en que se han vacunado y el tipo de vacuna que han recibido, lo que hace difícil de interpretar la efectividad por grupos de edad desde el punto de vista de las causas de las diferencias. Para investigar la posible influencia del tiempo desde la vacunación, se realizaron modelos específicos que eliminaban la influencia de la edad (al centrarse en grupos de edad concretos) y del tipo de vacuna recibida (ya que prácticamente la totalidad de personas de esos grupos se habían vacunado con vacunas ARNm). Sin embargo, incluso en esta situación, es posible que las personas que accedieran primero a la vacunación fueran diferentes de las que accedieron después en aspectos a su vez relacionados con el riesgo de infección por SARS-CoV-2. Por ejemplo, aunque la vacuna se recomendara por igual a las personas con y sin infección previa, por encima de los 65 años de edad, es posible que las personas con infección previa, sobre todo si ésta era reciente, rechazaran o pospusieran la vacunación en mayor medida. También podría ser el caso que personas con mayor nivel de exposición (por ejemplo, las que acuden a centros de día) fuesen alcanzadas por el programa en primer lugar. Esto hace que la interpretación de los resultados de los análisis por tiempo desde la vacunación deba hacerse con precaución.

En el caso de la comparación según el tipo de vacuna recibida, es posible que existan diferencias entre las personas que recibieron diferentes tipos de vacuna y que, por tanto, las diferencias observadas dependan más de la población en que se ha aplicado que de la vacuna en sí. Por ejemplo, la vacunación con Janssen se ha priorizado para grupos vulnerables por su situación socioeconómica o para grandes dependientes, entre otros, mientras que AstraZeneca se ha administrado a personal esencial, como los trabajadores del sector educativo. Sin embargo, al analizar solo personas vacunadas durante el mes de junio, se incluyen las personas vacunadas en la campaña de vacunación masiva de ese grupo de edad y, en menor medida, grupos específicos que se podrían haber vacunado con anterioridad a esa fecha; algunos de estos grupos se excluyeron del análisis. Además, estos estudios se centraron en las infecciones durante los meses de verano, fundamentalmente agosto, un periodo no lectivo.

Los estudios basados en registros utilizan como fuente de datos de los casos los diagnósticos positivos en SERLAB. Por ello, los resultados se deben interpretar como efectividad frente a infección de cualquier tipo, independientemente de los síntomas o la gravedad. La indicación de la prueba no está recogida en el registro de laboratorio, por lo que no es posible en estos casos estudiar la efectividad frente a casos graves, que son los prioritarios desde el punto de vista del programa de vacunación. Además, es preciso tener en cuenta que algunas de las pruebas de SARS-CoV-2 no han alcanzado los registros con identificadores personales válidos, ocasionando limitaciones en el cruce con otros registros como el de vacunación.

Por último, los resultados de los estudios por tiempo desde la vacunación o por tipo de vacuna se deben interpretar exclusivamente como efectividad frente a la variante delta, ya que era la dominante durante el periodo de los casos incluidos en este estudio.

6. OTROS ESTUDIOS EN MARCHA

Efectividad de la vacunación basada en BIFAP

Este estudio se realizará utilizando como fuente de información la Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)[i] de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que cuenta con la colaboración de 9 Comunidades Autónomas (CCAA). BIFAP contiene los registros anonimizados de las consultas clínicas y tratamientos prescritos y/o dispensados en atención primaria (AP) a nivel de paciente. Desde 2020 se enlazan a estas historias clínicas los resultados de los test SARS-CoV-2 y las vacunaciones frente a COVID-19 de los pacientes registrados. Se dispone, además, de información sobre el uso de medicamentos de dispensación hospitalaria y de los diagnósticos de COVID-19 en hospital. BIFAP podrá aportar estimaciones de efectividad de las vacunas, teniendo en consideración en las estimaciones múltiples factores registrados en las historias clínicas. El protocolo del estudio se encuentra registrado en el registro público de la Unión Europea de estudios post-autorización (EU PAS 41134; <http://www.encepp.eu/encepp/studySearch.htm>) y en el Registro Español de estudios clínicos, REec (0042-2021-OBS [BIFAP_02_2021] https://reec.aemps.es/reec/public/eo_advancedsearch.html).

Se trata de un estudio de cohortes donde se compara el riesgo de infección por SARS-CoV-2 global, y de acuerdo a si es infección sintomática, asintomática, o grave (hospitalizada/UCI o fatal) tras la vacunación frente a COVID-19, comparando, a esa misma fecha, en personas no vacunadas (controles emparejados 1 a 1). Estos controles serán personas seleccionadas al azar entre aquellas del mismo año de nacimiento, sexo y CCAA, pero no vacunadas aún en la fecha de la persona vacunada.

En BIFAP, en el periodo de vacunación (desde 28/12/2020 en adelante) se cuenta ya con alrededor de 6 millones de historias clínicas registradas de pacientes de 4 CCAA. Hasta 30 abril de 2021 (fecha de cierre de datos), se han identificado 1.582.731 personas vacunadas y sus correspondientes controles, con criterios de calidad de datos para estudios de investigación y con al menos 2 años de registros en su historia clínica por su médico de atención primaria, necesario para disponer de información del estado de salud previo. Los datos basales se consideran imprescindibles para que la estimación de la efectividad en este estudio esté controlada por factores confusores.

Ya se han definido y operativizado factores clínicos que podrían influir en la estimación de la efectividad de las vacunas, principalmente el registro de patologías (o medicamentos que las sugieran), así como otros indicadores del estado de salud, demanda de asistencia habitual (por ejemplo, hábito/indicación de vacunarse contra otros agentes) o estilo de vida. Este estudio está en fase de extracción de datos y se prevén resultados preliminares en los próximos meses.

Proyecto I-MOVE-COVID-19

En julio de 2021 se publicó el primer estudio de efectividad COVID-19 en pacientes >64 años en Atención Primaria, en el marco del proyecto I-MOVE-COVID-19⁵, basado en las redes de vigilancia centinela de IRAs en Atención Primaria, en el que participa España.

Este estudio sugiere que la vacunación con una sola dosis ofrece una protección moderada (62%) contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 entre los adultos de 65 años y mayores que consultaron en el nivel de atención primaria, y una buena protección (89%) entre los que estaban completamente vacunados. Parece, que tanto la vacuna de Pfizer como la de AstraZeneca brindan protección después de una dosis y una buena protección después de dos dosis de Pfizer (el tamaño de la muestra fue demasiado bajo para evaluar dos dosis de AstraZeneca). Por tanto, estos resultados han sido muy alentadores y señalan una buena protección con pauta completa de vacunación, tanto con Pfizer como con AstraZeneca, pese a que hay que contextualizarlos temporalmente y en función de la variante dominante de circulación.

Agradecimientos

Queremos agradecer la contribución de la Dirección General de Salud Digital y Sistemas de Información para el Sistema Nacional de Salud y a la Subdirección General de Información Sanitaria (Ministerio de Sanidad, España) por su trabajo y por brindar todo el soporte informático necesario en la gestión de los registros en los que se basan estos estudios.

También queremos agradecer el trabajo de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica, de la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica que permite tener los datos del Sistema de Vigilancia de España (SiViEs) permanentemente actualizados. También a la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, y a todas las personas que, tanto desde las Comunidades Autónomas como desde el Ministerio de Sanidad, hacen posible que podamos disponer del Sistema estatal de pruebas de laboratorio (SERLAB) y del registro de vacunación frente a COVID-19 nacional (REGVACU). Sin el esfuerzo de todas ellas no se hubiesen podido realizar los análisis incluidos en este informe.

Para el estudio que está en marcha usando datos de BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), queremos agradecer a todos los que hacen posible la creación de esta fuente de investigación, incluyendo los médicos de Atención Primaria (médicos de familia/pediatras) por su excelente labor, los pacientes anónimos, y las comunidades autónomas que participan en BIFAP.

ANEXO. Descripción metodológica de los estudios para estudiar la EV de las vacunas frente a COVID-19

Método de screening

Se trata de estudios observacionales retrospectivos que comparan la proporción de vacunados (PCV) entre los casos notificados de COVID-19 con la proporción de población control vacunada (PPV) de su misma edad, sexo y comunidad autónoma. El objetivo es estimar la efectividad de la vacuna (EV) frente a COVID-19 en la protección de la infección confirmada por SARS-CoV-2 (sintomática y asintomática), la hospitalización y la muerte en diferentes grupos poblacionales, por edad, según tiempo desde la vacunación y con diferentes tipos de vacuna.

El número de casos COVID-19 se obtiene a partir de la información notificada a la RENAVE a través de la plataforma SiViES. Se seleccionan los casos con un test diagnóstico positivo para COVID-19, considerando como fecha de referencia del caso la fecha de inicio de síntomas o, en su ausencia, la fecha de diagnóstico menos tres días. Se definieron en cada caso los criterios de selección según la población estudiada (ver estudios específicos en el apartado de Resultados). Se utilizaron datos de 18 Comunidades y Ciudades Autónomas que proporcionaban una calidad de información suficiente sobre los antecedentes de vacunación de los casos.

Para obtener la proporción de población control vacunada (PPV) se ha utilizado como denominador la población total suministrada por el INE o, en el caso de las residencias de mayores, las cifras proporcionadas por las CCAA en el contexto del **Plan de vacunación de COVID-19**⁶. Para la estimación del numerador de la PPV, se seleccionaron en REGVACU todos los registros que cumplieran los criterios de selección (ver estudios específicos en el apartado de Resultados). Para la estimación de la efectividad de la vacuna frente a todos los eventos, incluyendo la hospitalización y la defunción, se ha asignado a cada caso la proporción de población vacunada (PPV) que había en la fecha de referencia del caso en su misma comunidad autónoma y en personas de su misma edad y sexo.

La estimación de la EV se realiza mediante un modelo de regresión logística binomial con la aproximación propuesta por Farrington⁷. En el modelo de regresión se ha incluido como variable dependiente la vacunación completa en los casos COVID-19, y como variable offset, el logit de la PPV, resultando en la estimación de la odds ratio (OR) de vacunación en los casos confirmados de COVID-19 en relación a la población. La EV se calcula como 1-OR siguiendo la fórmula:

$$EV = 1 - \left(\frac{PCV}{(1 - PCV)} \times \frac{(1 - PPV)}{PPV} \right)$$

Estudios de cohortes basadas en REGVACU y SERLAB

Se han realizado otro tipo de estudios basados en el cruce entre REGVACU y SERLAB, gracias a un identificador común pseudoanonimizado. Estos estudios se centran en población general, por lo que se seleccionaron personas que no fueran residentes en centros sociosanitarios ni otras instituciones, no fuesen trabajadores (sanitarios o no sanitarios) en centros sanitarios ni sociosanitarios, ni personas dependientes, según el registro de vacunación. La cohorte de estudio está formada únicamente por personas vacunadas, que se van a comparar en función del tipo de vacuna utilizada, o el tiempo transcurrido desde la vacunación.

Se estudió el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas de la cohorte de estudio que no tuvieran infección previa. En SERLAB se registran todas las pruebas independientemente de la indicación de la misma y, por tanto, corresponden con episodios de infección de cualquier nivel de gravedad, incluyendo asintomáticos. Para controlar por las diferentes características en los grupos a comparar, se realizó un apareamiento por estratos, definidos por: semana de vacunación, sexo, año de nacimiento, comunidad autónoma y número de pruebas de SARS-CoV-2 en el último año (0, 1, 2 y ≥ 3). Se analizaron los datos mediante modelos cuasibinomiales, ponderando por los pesos de cada estrato de emparejamiento.

Bibliografía

- ¹ Estrategia de vacunación frente a COVID 19 en España. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 18 de diciembre 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
- ² Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. 25 de abril de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm
- ³ Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, Vega L, Gallego P, Martín-Merino E, Sierra MJ, Limia A, Larrauri A and the Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. Effectiveness of COVID-19 vaccination in preventing infections, hospitalizations and mortality in elderly residents in long-term care facilities (LTCF) in Spain. Euro Surveill. 2021;26(24):pii=2100452
- ⁴ Monge S, Olmedo C, Alejos B, Lapeña MF, Sierra MJ, Limia A; COVID-19 Registries Study Group2. Direct and Indirect Effectiveness of mRNA Vaccination against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Long-Term Care Facilities, Spain. Emerg Infect Dis. 2021 Oct;27(10):2595-2603.
- ⁵ Kissling E, Hooiveld M, Sandonis Martín V, et al. Vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection in adults aged 65 years and older in primary care: I-MOVE-COVID-19 project, Europe, December 2020 to May 2021. Euro Surveill. 2021;26(29):2100670. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100670
- ⁶ GIV COVID-19. Gestión integral de la vacunación de COVID-19. Informe de actividad. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20210412.pdf
- ⁷ Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. Int J Epidemiol 1993;22:742-6.