4º informe

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

Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19

22 de febrero de 2022

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)
   - Mª 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, Ayelén Rojas-Benedicto.

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

Índice

Grupo de trabajo de efectividad de vacunación COVID-19 2
MENSAJES CLAVE 4
INTRODUCCIÓN 5
EFECTIVIDAD DE LAS DOSIS DE REFUERZO DURANTE LA SEXTA ONDA A PARTIR DE REGVACU Y SERLAB 6
Justificación 6
Objetivos 6
Metodología 6
Resultados 7
Conclusiones 17
Bibliografía 18

MENSAJES CLAVE

- Se está realizando una monitorización constante de la evolución de la efectividad de la vacunación COVID global a nivel poblacional mediante diferentes aproximaciones metodológicas que posibilitan la obtención de resultados más plausibles. En este informe se muestran resultados mediante el diseño de cohortes a partir de información del registro de vacunación, registro de pruebas diagnósticas de COVID y Tarjeta Sanitaria -REGVACU-SERLAB-TSI-.
- La efectividad de la vacunación frente a infección por SARS-CoV-2 con dosis de refuerzo durante el periodo con circulación mayoritaria de Ómicron (del 3 de enero al 6 de febrero):
    - Entre las personas que no tenían infección previa y que se encontraban completamente vacunadas, la administración de una dosis de refuerzo se asoció a un riesgo entre 50 y 52% menor de infección por SARS-CoV-2 entre 7 y 34 días después. Se previnieron entre 800 y 1.000 infecciones por 100.000 en 14 días en el periodo de estudio. Esto muestra que las dosis adicionales son moderadamente efectivas para prevenir la infección por Ómicron, la variante dominante en la fecha del estudio.
    - Entre las personas con infección previa que habían sido completamente vacunadas con una sola dosis, la administración de una dosis de refuerzo se asoció a un riesgo entre 65 y 72% menor de infección por SARS-CoV-2 entre 7 y 34 días después, una efectividad estimada superior a la observada en las personas que se hallaban completamente vacunadas con dos dosis y no habían tenido infección previa. Además, el riesgo de infección en las personas con infección previa a la vacunación fue inferior al de las personas sin infección previa completamente vacunadas, en todos los grupos.

INTRODUCCIÓN

En la elaboración de la Estrategia de vacunación frente a COVID-19 (1) se contempló desde su inicio el seguimiento y evaluación de su efectividad en condiciones reales, como herramienta esencial para poder realizar ajustes.

El Grupo de Trabajo de efectividad de la vacunación COVID ha publicado hasta el momento tres informes (2) de efectividad que integraban fundamentalmente estudios de cohortes y mediante el método de *screening* basados en fuentes de datos poblacionales. Sus resultados han mostrado la alta efectividad alcanzada por el programa de vacunación, en la prevención de infecciones, hospitalizaciones y fallecimientos, y han ayudado a la toma de decisiones. Así, la pérdida de la protección con el paso del tiempo y con diferentes vacunas ha llevado a recomendar la dosis de recuerdo en diferentes poblaciones, priorizando siempre a las más vulnerables.

Hasta el momento los informes mostraban resultados de efectividad desde diferentes aproximaciones metodológicas. Con la intención de simplificar y facilitar su comprensión, este informe muestra de forma independiente los resultados de efectividad obtenidos mediante un diseño de cohortes 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),** y utilizando la base de datos de Tarjeta Sanitaria (TIS) para obtener la cohorte de no vacunados.

En este informe se presentan dos análisis diferentes:

- Efectividad de la dosis de refuerzo en personas completamente vacunadas sin infección previa por SARS-CoV-2
- Efectividad de la dosis de refuerzo en personas completamente vacunadas con una sola dosis por haber presentado infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación

En sucesivos informes se irán añadiendo resultados de estudios de cohortes basados en otras fuentes de información y se irán actualizando resultados obtenidos por otro tipo de metodologías, como es el método de *screening*.

EFECTIVIDAD DE LAS DOSIS DE REFUERZO DURANTE LA SEXTA ONDA A PARTIR DE REGVACU Y SERLAB

Justificación

La aparición y expansión de la variante Ómicron del SARS-CoV-2 ha resultado en las mayores tasas de incidencia registradas en España en toda la pandemia. Esta variante presenta unas 34 mutaciones en el código de la proteína de la espícula que le confieren capacidad para eludir los anticuerpos específicos para cepas previas, tanto los generados de forma natural frente a la infección como los inducidos por la vacunación(3–6). Existe evidencia creciente de que la efectividad de las vacunas frente a esta cepa está en mayor medida conservada frente a infecciones graves que frente a las infecciones leves (5,7,8). La llegada de Ómicron en España ha coincidido con la campaña de administración de dosis de refuerzo a una parte importante de la población. Por ello, es de interés evaluar la efectividad de estas dosis de refuerzo para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2, así como los casos graves.

Objetivos

1. Estimar la efectividad de la dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 para prevenir la infección confirmada por SARS-CoV-2 en personas de 40 años o más completamente vacunadas y sin infección previa, durante el periodo de circulación dominante de variante Ómicron.

2. Estimar la efectividad de la dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 para prevenir infección confirmada por SARS-CoV-2, durante el periodo de circulación dominante de variante Omicron, en personas entre 12 y 64 años que habían recibido una única dosis de vacuna como pauta de primovacunación por haber pasado la infección previamente.

Metodología

Se han utilizado los datos del Registro de vacunación COVID-19 (REGVACU), del Registro Estatal de pruebas de laboratorio de SARS-CoV-2 (SERLAB) y de la base de datos de Tarjeta Sanitaria (TSI). Todas las bases se cruzaron entre sí utilizando el identificador anónimo HASH.

Se ha diseñado un estudio de cohortes con inicio del seguimiento el 3 de enero de 2022, cuando Ómicron ya suponía más de un 90% de las cepas secuenciadas en España y un fin de seguimiento el 6 de febrero de 2022. Se han seleccionado personas en REGVACU, identificadas en la base de datos de TSI, que no fuesen residentes ni trabajadores en residencias ni instituciones, que no fuesen trabajadores sanitarios ni dependientes, que recibiesen la primera dosis de vacuna con posterioridad a la fecha en que se indicó la vacunación masiva de su grupo de edad, y que cumpliesen además con los siguientes criterios.

Para el Objetivo 1:

- 40 años o más a 3 de enero de 2022.
- Vacunación completa con 2 dosis de Pfizer, Moderna, o Astra Zeneca o 1 dosis Janssen.
- Ninguna prueba de SARS-CoV-2 positiva con anterioridad a la entrada en el estudio.

Para el Objetivo 2:

- Entre 12 años y 64 a 3 de enero de 2022.
- Vacunación completa con 2 dosis de Pfizer, Moderna, o Astra Zeneca.
- Conste en SERLAB alguna prueba positiva con anterioridad a la administración de la primera dosis, y no constara ninguna posterior hasta la fecha de entrada en el estudio.

Se seleccionaron como expuestos a todos aquellos que recibieron una dosis de refuerzo con vacuna Pfizer o Moderna un mínimo de 3 meses después de la vacunación completa para el objetivo 1. Para el objetivo 2 se contabilizó cualquier dosis administrada a partir de 14 días tras la vacunación completa. Para cada persona expuesta se seleccionó de forma aleatoria un control no expuesto de entre aquellas personas que:

- no hubieran recibido ninguna dosis con posterioridad a la vacunación completa
- fueran de su misma comunidad autónoma, sexo, año de nacimiento (en grupos de 5)
- hubieran alcanzado la vacunación completa en la misma semana y con la misma vacuna
- tuvieran el mismo número de pruebas de SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia (categorizado en 0, 1, 2, y ≥3).
- para el objetivo 2: mismo tiempo transcurrido (meses) entre la infección previa y la primera dosis de vacuna.

Ambos miembros del par iniciaron si seguimiento en el estudio en la fecha de la dosis de refuerzo de la persona expuesta. Se analizó el riesgo de **presentar una prueba positiva de SARS-CoV-2**. Al no registrarse el motivo de petición de la prueba en SERLAB se trata de infecciones de cualquier gravedad. Se estimó la incidencia acumulada desde el día de entrada en el estudio y a lo largo del seguimiento mediante modelos de supervivencia de Kaplan-Meier. Se compararon las incidencias acumuladas en personas que habían recibido o no la dosis de refuerzo, para estimar el Riesgo Relativo (RR) y la Efectividad de la Vacuna (EV) como 1 - RR.

Resultados

Objetivo 1: Efectividad de la dosis de refuerzo en personas completamente vacunadas sin infección previa por SARS-CoV-2

Las personas vacunadas con dosis de refuerzo mostraron menor incidencia de nuevas infecciones (Figura 1). El riesgo se ha estimado para los distintos grupos de edad, por sexo por tipo de vacuna utilizada en la primovacunación o como dosis de refuerzo, y en función del tiempo transcurrido entre la vacunación completa y la administración de la dosis de refuerzo (Figuras 2 a 6). La estimación de la efectividad de la dosis de refuerzo a partir del día 7 tras su administración, se muestra en la Tabla 2.

Figura 1. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo.

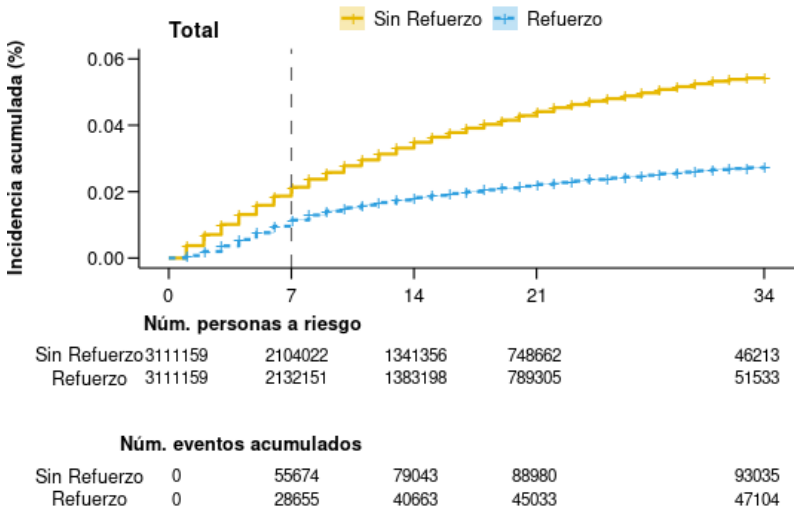


Tabla 2. Riesgo estimado y efectividad vacunal a partir del día 7 tras la administración de una dosis de refuerzo en personas completamente vacunadas sin infección previa.

		Número de personas	Dosis de Refuerzo		Sin dosis de refuerzo		1 – risk ratio (95% CI)	Risk difference per 10,000 persons (95% CI)
			Events	Risk per 10,000 persons	Events	Risk per 10,000 persons		
Total		4.167.714	21.468	173	42.406	358	51,3% (50,2 - 52,4)	186 (180 - 191)
Edad	40-59	3.566.630	19.035	185	37.090	374	49,9% (48,6 - 51,3)	189 (183 - 197)
	60-79	566.238	2.264	114	4.998	275	58,0% (55,8 - 60,4)	165 (154 - 176)
	80+	34.846	169	109	318	248	53,5% (43,9 - 63,3)	153 (110 - 194)
Sexo	Male	2.153.940	10.662	165	20.434	331	49,8% (48,1 - 51,5)	168 (160 - 177)
	Female	2.013.774	10.806	179	21.972	381	52,6% (51,1 - 54,1)	204 (196 - 212)
Tipo de vacuna utilizada en la primovacunación	Astra Zeneca	352.898	1.461	117	3.264	289	58,6% (55,5 - 61,6)	177 (162 - 191)
	Janssen	112.862	691	166	1.280	326	48,0% (42,5 - 53,7)	167 (140 - 195)
	Moderna	480.636	2.551	174	5.409	394	55,3% (52,3 - 58,2)	227 (208 - 245)
	Pfizer	3.221.318	16.765	179	32.453	358	49,7% (48,3 - 51,1)	181 (174 - 188)
Tiempo entre la vacunación y la dosis de refuerzo	4-5 meses	12.198	50	90	102	193	45,3% (24,5 - 67,5)	109 (45 - 174)
	6 meses	377.676	2.450	194	4.203	348	43,6% (40,0 - 47,1)	158 (140 - 175)
	7+ meses	3.777.840	18.968	170	38.101	358	52,2% (51,0 - 53,3)	189 (183 - 195)
Vacuna usada en dosis de refuerzo	Moderna	3.046.984	16.700	181	34.123	384	52,5% (51,3 - 53,7)	204 (198 - 211)
	Pfizer	1.120.730	4.768	146	8.283	274	46,2% (43,5 - 48,7)	130 (120 - 140)

Figura 2. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por grupos de edad

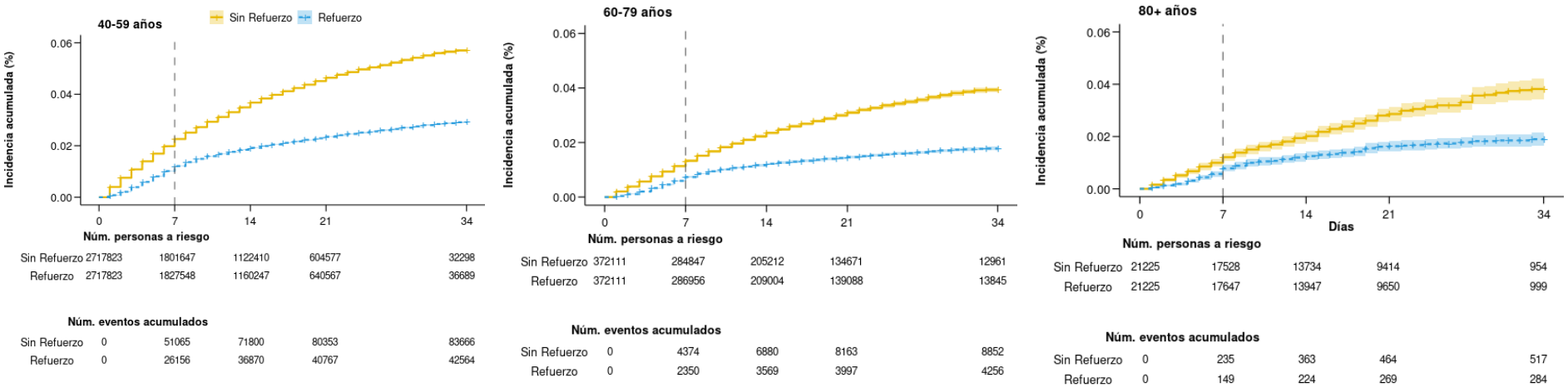


Figura 3. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por sexo

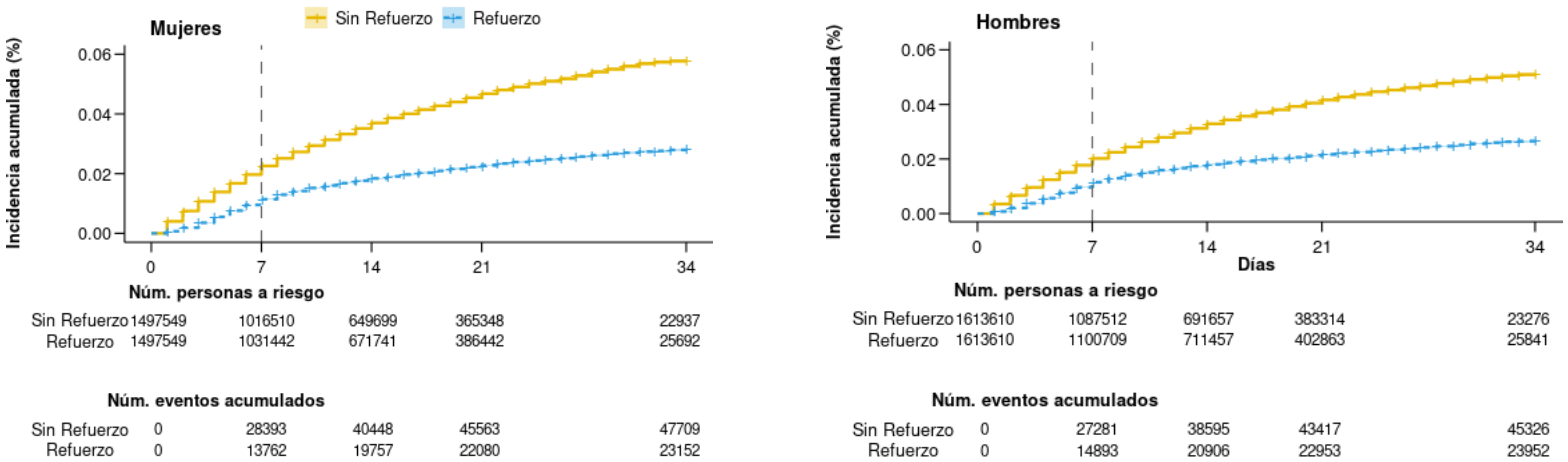


Figura 4. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por tipo de vacuna utilizada en la primovacunación

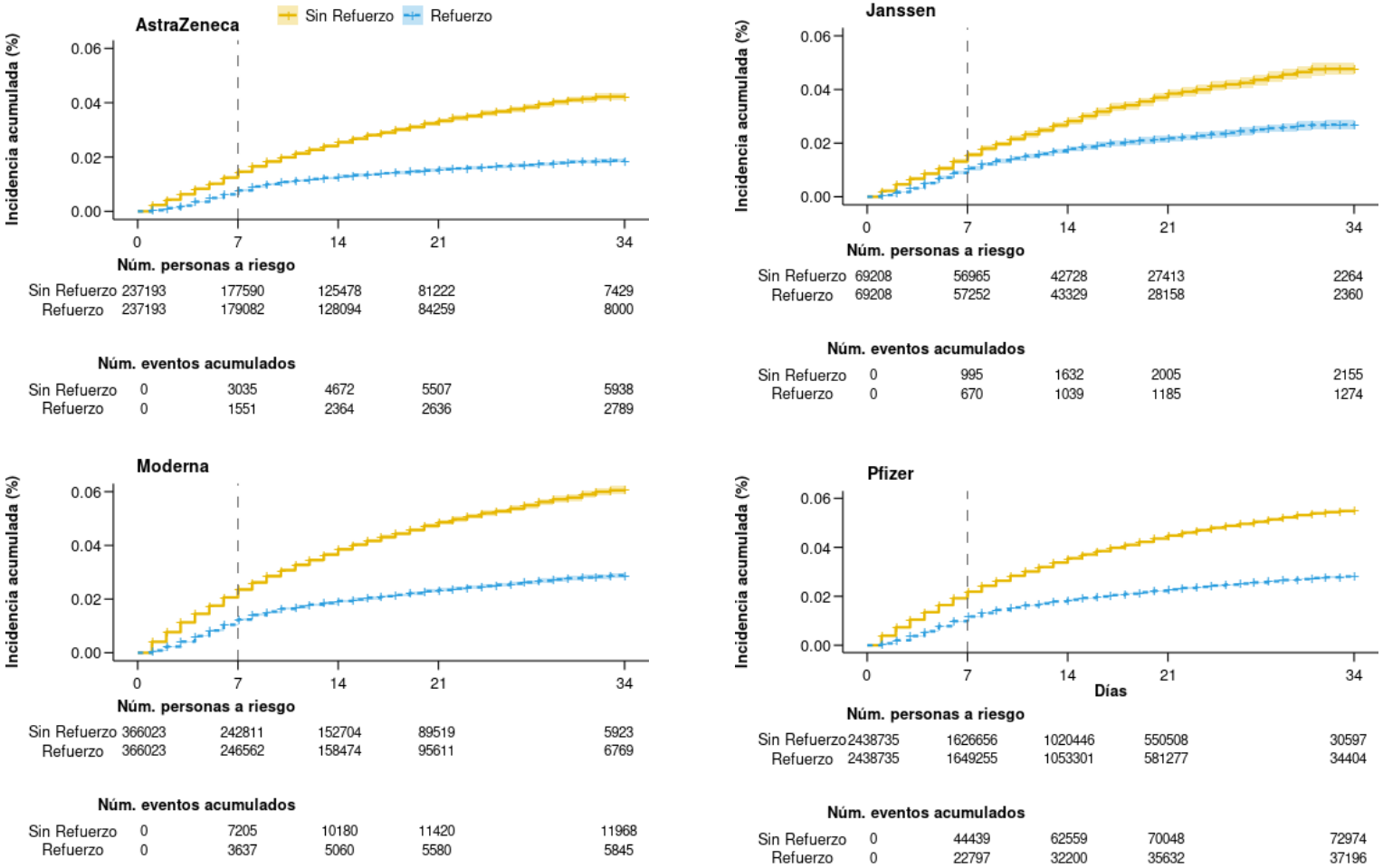
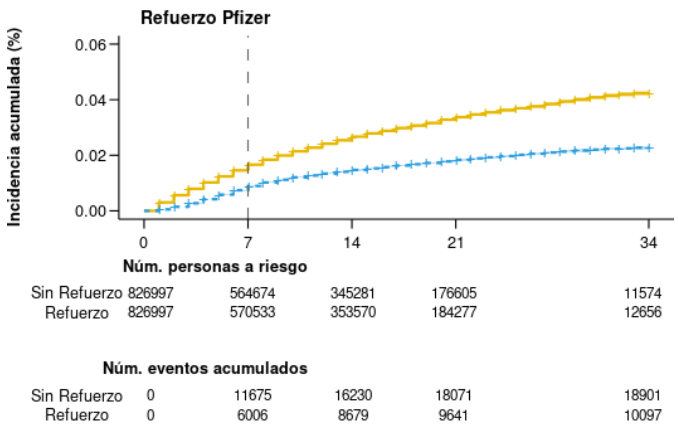


Figura 5. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por tipo de vacuna usada como booster



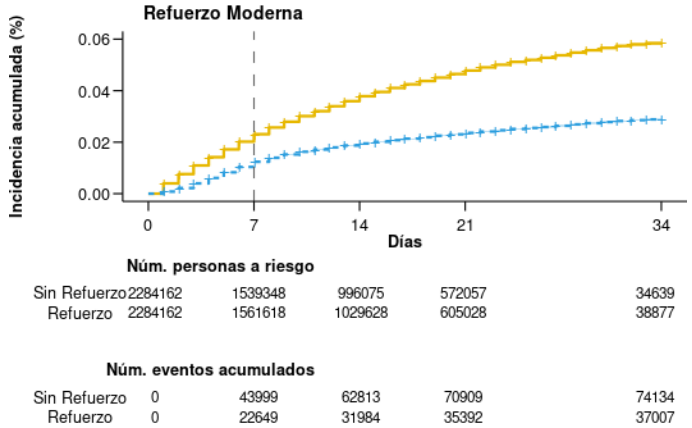
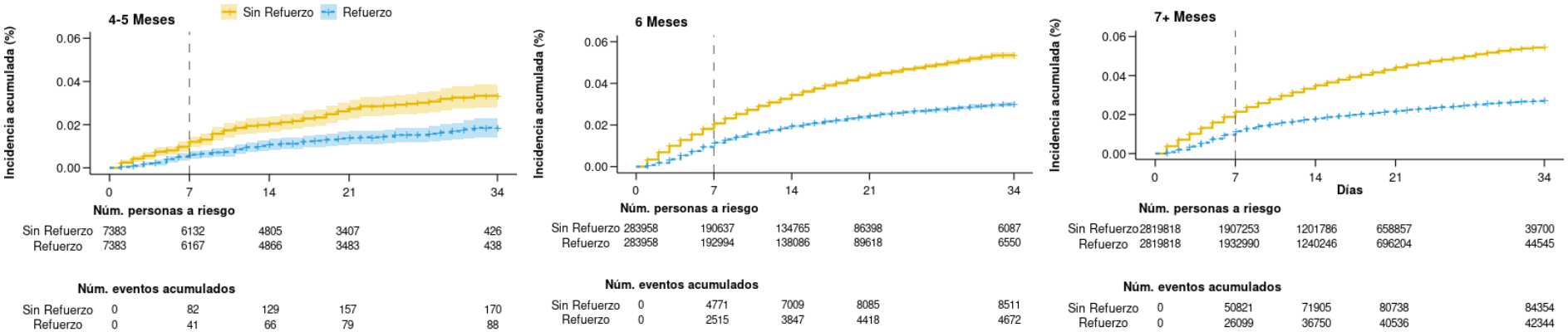


Figura 6 Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por tiempo entre la vacunación completa y la dosis de refuerzo



Objetivo 2: Efectividad de la dosis de refuerzo en personas completamente vacunadas con una sola dosis por haber presentado infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación

Las personas vacunadas con dosis de refuerzo mostraron menor incidencia de nuevas infecciones (Figura 7). El riesgo se ha estimado para los distintos grupos de edad (Figura 8), por sexo (9), por tipo de vacuna utilizada en la primovacunación (Figura 10) o como dosis de refuerzo (Figura 11), y en función del tiempo transcurrido entre la vacunación completa y la administración de la dosis de refuerzo (Figura 12). La estimación de la efectividad de la dosis de refuerzo a partir del día 7 tras su administración, se muestra en la Tabla 3.

Figura 7. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo.

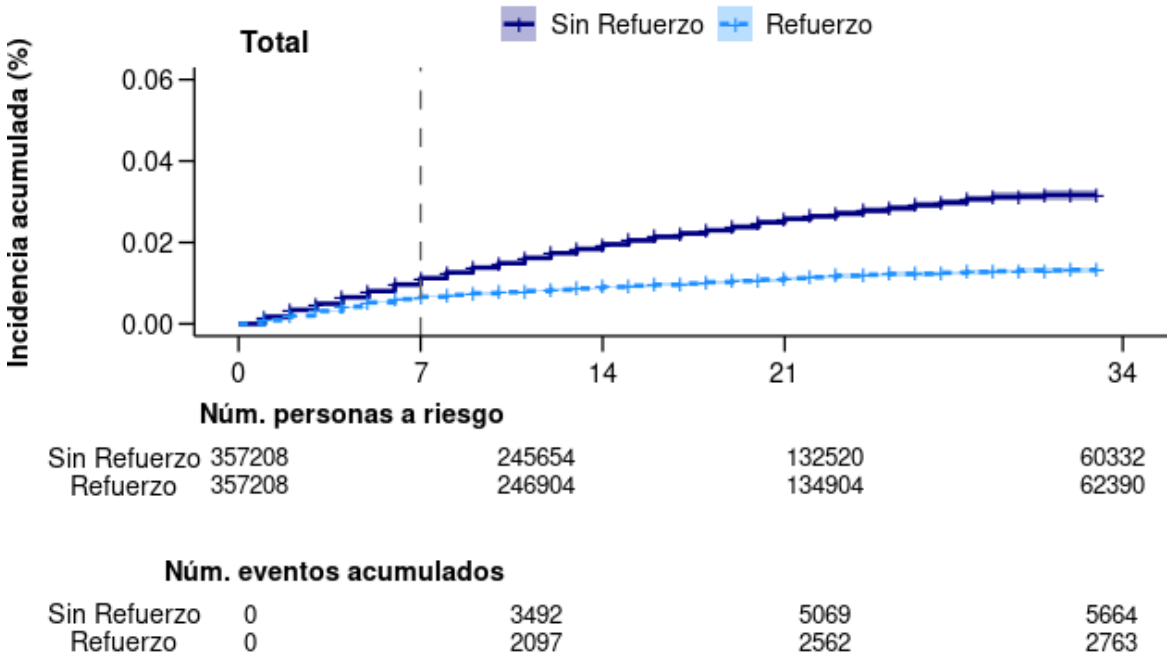


Tabla 3. Riesgo estimado, efectividad vacunal (1 – Riesgo Relativo) y diferencia de riesgos (número de casos prevenidos), a partir del día 7 tras la administración de una dosis de refuerzo en personas completamente vacunadas con una dosis por haber tenido infección previa.

*Intervalo de Confianza al 95%; ** No se han analizado grupos con otras vacunas en los que el número de sujetos no permitía realizar estimaciones		**Número de personas**	**Dosis de Refuerzo**		**Sin dosis de refuerzo**		**1 – Riesgo Relativo (IC 95%*)**	**Diferencia de riesgos por 10.000 (IC 95%)**
			Casos	**Riesgo por 10.000**	**Casos**	**Riesgo por 10.000**		
Total		487914	852	64	2735	210	68,1% (64,5 - 71,8)	151 (137 - 165)
Edad	18-24	41501	49	33	187	169	75,3% (65,1 - 86,2)	158 (112 - 206)
	25-49	279026	555	78	1668	222	62,6% (57,6 - 67,8)	148 (130 - 167)
	50-64	167387	248	44	880	182	73,4% (68 - 78,6)	148 (126 - 168)
Sexo	Male	244706	364	53	1163	178	67,7% (62,3 - 73,5)	130 (113 - 150)
	Female	243208	488	71	1572	235	68,4% (63,8 - 72,6)	172 (152 - 192)
Tipo de vacuna utilizada en la primovacunación**	Astra Zeneca	8778	9	7	49	115	86,4% (75,9 - 98)	147 (90 - 205)
	Moderna	86470	123	40	420	176	74,4% (67,6 - 81,2)	151 (121 - 179)
	Pfizer	392640	720	69	2266	215	66,3% (62,1 - 70,3)	151 (135 - 167)
Tiempo entre la vacunación y la dosis de refuerzo	<4 meses	8160	16	24	38	90	67,7% (46,6 - 90,6)	100 (37 - 162)
	4-5 meses	29610	54	47	159	167	67,4% (55 - 79,9)	140 (94 - 186)
	6 meses	132342	181	51	626	191	69,2% (61,7 - 77,4)	149 (121 - 179)
	7+ meses	317802	601	66	1912	213	67,4% (63 - 71,7)	154 (137 - 170)
Vacuna usada en dosis de refuerzo**	Moderna	344906	594	57	2081	214	71,7% (68,3 - 75,2)	164 (149 - 179)
	Pfizer	143004	258	73	654	182	56,9% (47,5 - 66,9)	118 (88 - 149)

Figura 8. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por grupos de edad

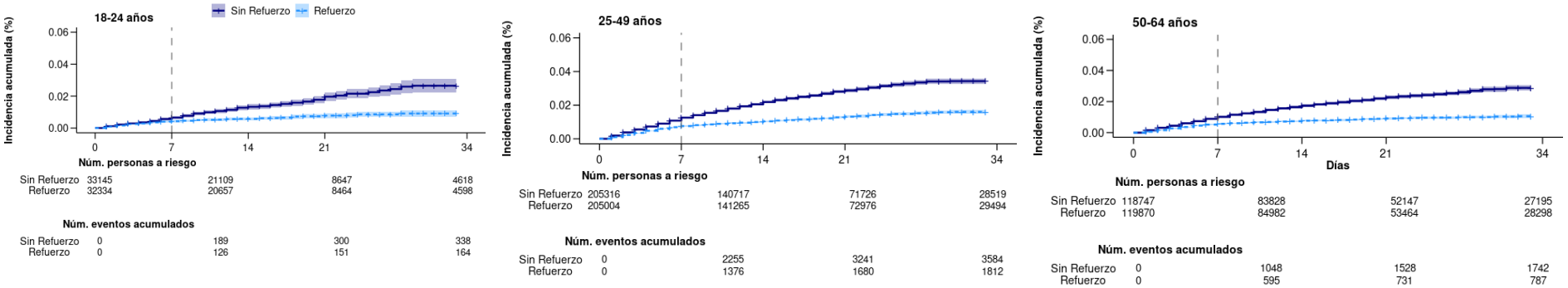


Figura 9. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por sexo

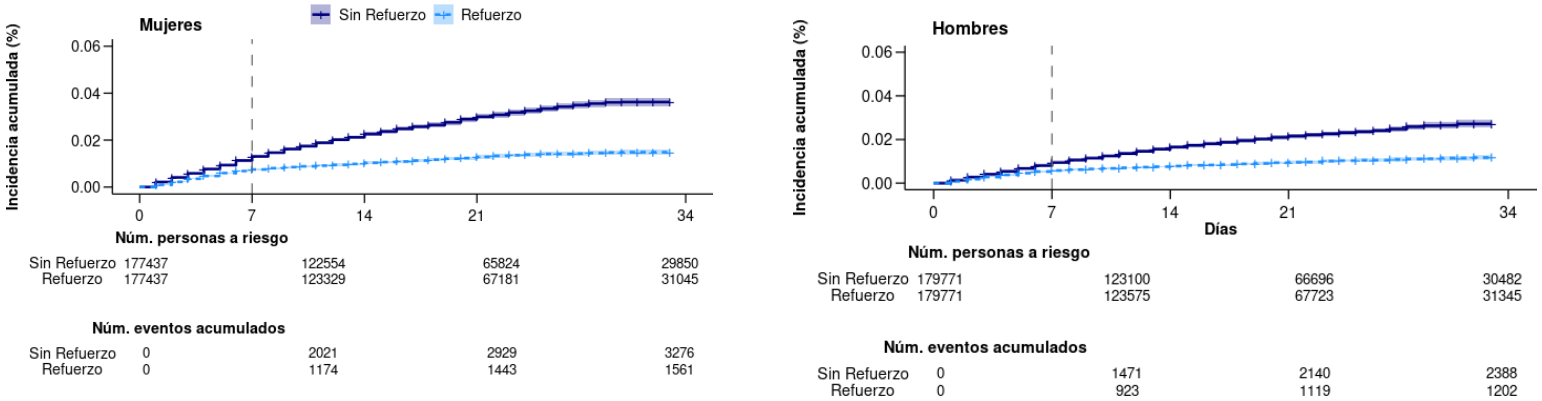


Figura 10. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por tipo de vacuna utilizada en la primovacunación

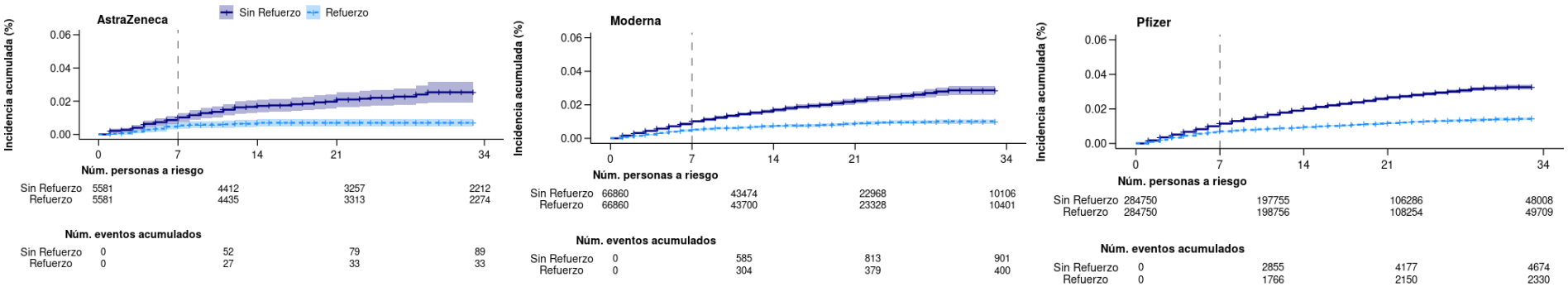


Figura 11. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por tipo de vacuna usada como booster

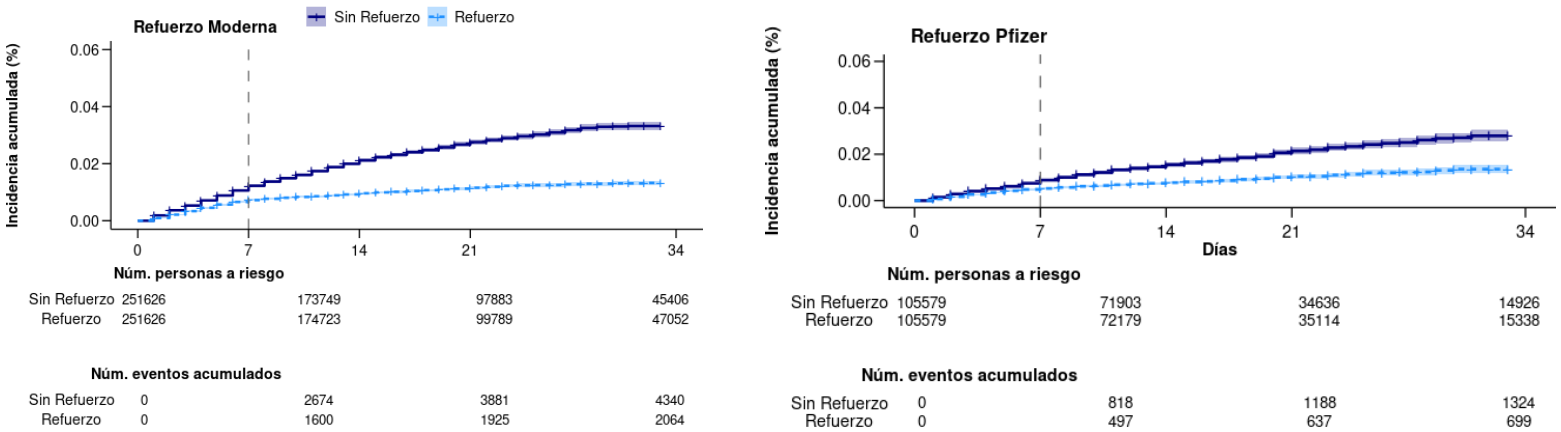
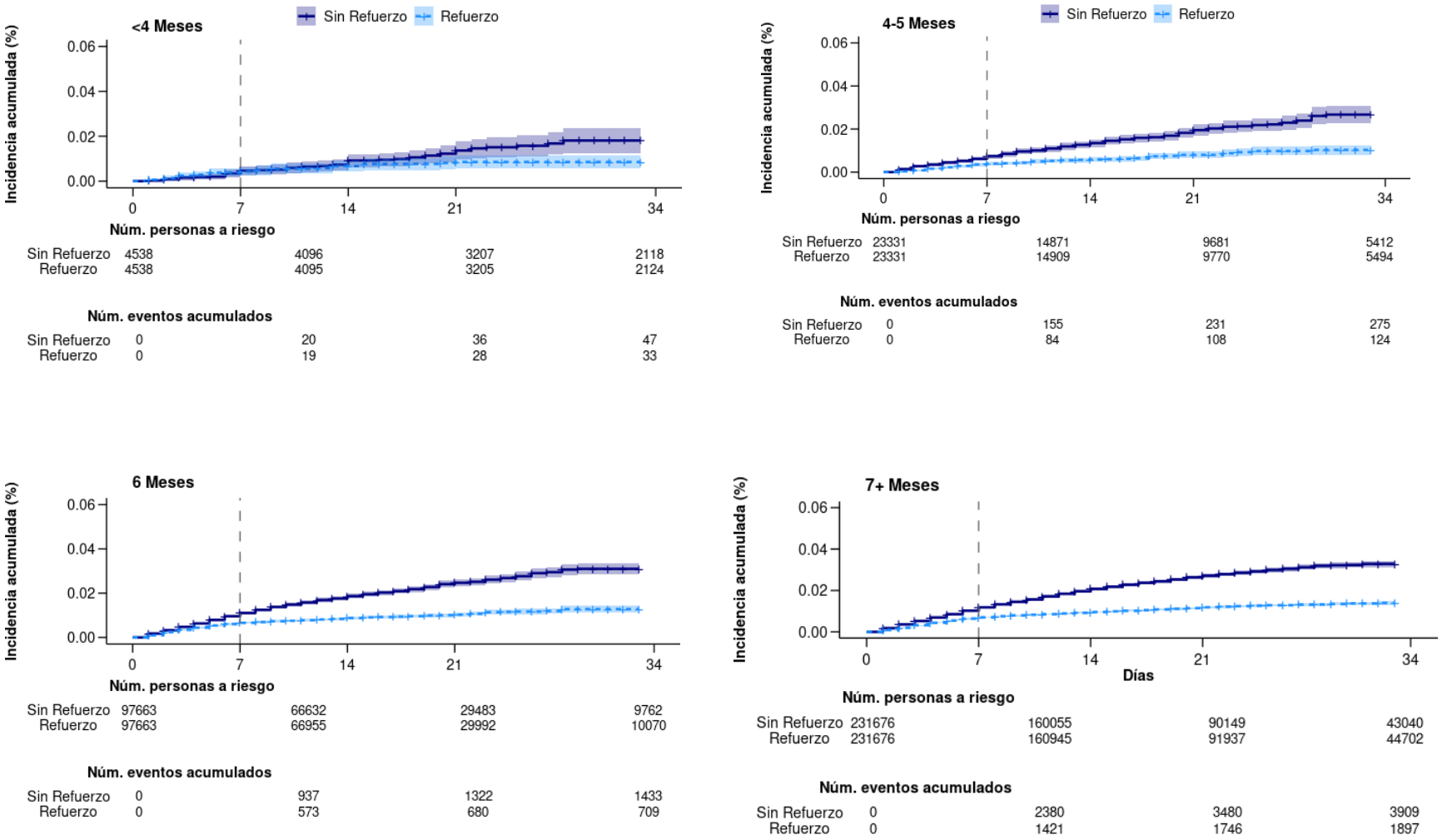


Figura 12. Incidencia Acumulada (Riesgo) de infección por SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas sin infección previa en función de la administración de una dosis de refuerzo, por tiempo entre la vacunación completa y la dosis de refuerzo



Conclusiones

- Entre las personas que no tenían infección previa y que se encontraban completamente vacunadas (objetivo 1), la administración de dosis de refuerzo se asoció a un riesgo entre 50 y 52% menor de infección entre 7 y 34 días después. Esto muestra que las dosis adicionales son moderadamente efectivas para prevenir la infección por Ómicron, la variante dominante en la fecha del estudio.
- Entre las personas con infección previa que habían sido completamente vacunadas con una sola dosis (objetivo 2), la administración de una dosis de refuerzo se asoció a un riesgo entre 65 y 72% menor de infección entre 7 y 34 días después, una efectividad estimada superior a la observada en las personas que se hallaban completamente vacunadas con dos dosis y no habían tenido infección previa. Además, el riesgo de infección en las personas con infección previa a la vacunación fue inferior al de las personas sin infección previa completamente vacunadas, en todos los grupos.
- Entre el 3 de enero y el 6 de febrero de 2021, la administración de una dosis de refuerzo previno 186 casos por 10.000 en personas sin infección previa completamente vacunadas (equivalente a cerca de 1.000 infecciones por 100.000 en 14 días) y 151 casos por 10.000 en personas con infección previa vacunadas con 1 sola dosis (equivalente a cerca de 800 infecciones por 100.000 en 14 días).
- El beneficio de la dosis de refuerzo fue algo inferior en las edades intermedias (40-59 años en el objetivo 1 y 25-49 años en el objetivo 2) y superior en las mujeres en el objetivo 1.
- Se observó un mayor beneficio de las dosis de refuerzo de vacuna Moderna (un 53% y un 72%, respectivamente, para el objetivo 1 y el objetivo 2) compradas con las dosis de refuerzo de vacuna Pfizer (46% y 57%, respectivamente).
- En función del tipo de vacuna utilizada en la primovacunación, se estimó un mayor beneficio para los vacunados inicialmente con Astra Zeneca, seguido de Moderna, Pfizer y Janssen, aunque algunas diferencias no alcanzaron la significación estadística.
- En el objetivo 1 se estimó también una mayor efectividad en personas que se administraban la dosis de refuerzo a partir del séptimo mes desde la vacunación completa (es decir, seis meses cumplidos, efectividad del 52%) comparado con los que se la administraban al sexto mes (cinco meses cumplidos, efectividad del 44%). Para el objetivo 2 no se observaron diferencias en función del tiempo transcurrido entre la vacunación completa y la administración de una dosis adicional.

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. Efectividad e impacto de la vacunación COVID-19. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm.

3. Edara V-V, Manning KE, Ellis M, Lai L, Moore KM, Foster SL, et al. mRNA-1273 and BNT162b2 mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. bioRxiv. 2021 Dec 22;

4. Ferguson NM, Ghani A, Cori A, Hogan A, Hinsley W, Volz E. Imperial College COVID-19 response team. Report 49: Growth, population distribution and immune escape from Omicron in England [Internet]. Available from: https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-49-Omicron/

5. Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helm IR, Emborg H-D, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. medRxiv. 2021 Jan 1;2021.12.20.21267966.

6. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature. 2021 Dec 23;

7. Thompson M, Natarajan K, Irving S, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 21 January 2022.

8. Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland [Internet]. 2021. Available from: https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/severity-of-omicron-variant-of-concern-and-vaccine-effectiveness-