

ORIGINAL BREVE

Recibido: 10 de marzo de 2021

Aceptado: 20 de marzo de 2021

Publicado: 29 de abril de 2021

EFECTIVIDAD DE LA PRIMERA DOSIS DE VACUNA BNT162b2
PARA PREVENIR LA COVID-19 EN PERSONAL SANITARIO

Paula Gras-Valentí (1), Pablo Chico-Sánchez (1), Natividad Algado-Sellés (1), Natali Juliet Jiménez-Sepúlveda (1), Isel Lilibeth Gómez-Sotero (1), Marina Fuster-Pérez (1,3), Lidia Cartagena-Llopis (1), María Sánchez-Valero (1), Patricia Cerezo-Milán (1), Ilinadina Martínez-Tornero (1), Laura Tremiño-Sánchez (1), Verónica Nadal-Morante (1), Miranda Moneris-Palmer (1), Ana Esclapez-Martínez (1), Elena MorennodeArcos-Fuentes (5), Irene Escalada-Martín (5), Isabel Escribano-Cañadas (2), Esperanza Merino-Lucas (3,4), Juan Carlos Rodríguez-Díaz (2,3) y José Sánchez-Payá (1,3)

(1) Unidad de Epidemiología. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante, España.

(2) Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante, España.

(3) Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política Antibiótica. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España.

(4) Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante, España.

(5) Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: Una primera dosis de vacuna protectora permitiría aplazar la segunda dosis en un contexto de suministro escaso. El objetivo de este trabajo fue conocer la efectividad de una dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 (BNT162b2) tras doce días de su administración en personal sanitario (PS) de un Departamento de Salud.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyó a PS con sospecha de COVID-19 y PS que tuvo contactos estrechos con casos de COVID-19 entre el 27 de enero y el 7 de febrero de 2021. Se les realizó una PCR para determinar SARS-CoV-2; aquellos con PCR positiva fueron considerados casos y aquellos con PCR negativa fueron considerados controles. Se calculó la efectividad vacunal cruda (EV) y ajustada (EVa) para prevenir casos de COVID-19 y su intervalo de confianza al 95%, mediante la fórmula $EV = (1 - \text{Odds ratio}) \times 100$.

Resultados: Fueron incluidos 268 PS, de los cuales 70 (26,1%) fueron considerados casos y 198 (73,9%) controles. La frecuencia de exposición a la vacuna en los casos fue del 55,7% frente al 69,7% en los controles ($p=0,035$). La EVa de la primera dosis de vacuna fue del 52,6% (IC95%: 1,1-77,3). La EVa en el subgrupo de PS estudiados por sospecha de enfermedad fue del 74,6% (IC95%: 38,4-89,5).

Conclusiones: Una dosis de vacuna BNT162b2 frente a SARS-CoV-2 ofrece protección temprana tras doce días de su administración. Estos datos podrían considerarse para adaptar estrategias y valorar aplazar la segunda dosis en situaciones de limitación de suministro de vacuna, con el fin de conseguir el máximo número de personas cubiertas con una primera dosis.

Palabras Clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Vacuna SARS-CoV-2, Efectividad vacunal, Personal sanitario, Prevención y control de Infecciones.

ABSTRACT

Effectiveness of the first dose
of BNT162b2 vaccine to preventing
COVID-19 in healthcare personnel

Background: A first protective dose of vaccine may allow delaying the second dose in a context of low supply. The objective is to assess the effectiveness of a single dose of vaccine against SARS-CoV-2 (BNT162b2) after twelve days of its administration in healthcare personnel (HCP) of a Health Department.

Methods: A case-control study was made. HCP with suspected COVID-19 and HCP close contacts of COVID-19 cases were included between January 27 and February 7, 2021. They were PCR tested for SARS-CoV-2; those with positive PCR were considered cases and those with negative PCR were considered controls. The crude (VE) and adjusted (VEa) vaccine effectiveness to prevent COVID-19 cases and their 95% confidence interval were calculated using the formula $VE = (1 - \text{Odds ratio}) \times 100$.

Results: 268 HCP were included, of which 70 (26.1%) were considered cases and 198 (73.9%) controls. The frequency of vaccine exposure in cases was 55.7% vs. 69.7% in controls ($p=0.035$). The VEa of the first vaccine dose was 52.6% (95%CI: 1.1-77.3). The VEa in the subgroup of HCP studied for suspected disease was 74.6% (CI95%: 38.4-89.5).

Conclusions: One dose of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 offers early protection after twelve days of administration. These data could be considered to adapt strategies and consider postponing the second dose in situations of limited vaccine supply in order to achieve the maximum number of people covered with a first dose.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 vaccine, Vaccine effectiveness, Healthcare personnel, Infection prevention and control.

Correspondencia:
José Sánchez-Payá
Unidad de Epidemiología
Servicio de Medicina Preventiva
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)
Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)
Avda. Pintor Baeza, 12
03010 Alicante, España
sanchez_jos@gva.es

Cita sugerida: Gras-Valentí P, Chico-Sánchez P, Algado-Sellés N, Jiménez-Sepúlveda NJ, Gómez-Sotero IL, Fuster-Pérez M, Cartagena-Llopis L, Sánchez-Valero M, Cerezo-Milán P, Martínez-Tornero I, Tremiño-Sánchez L, Nadal-Morante V, Moneris-Palmer M, Esclapez-Martínez A, MorennodeArcos-Fuentes E, Escalada-Martín I, Escribano-Cañadas I, Merino-Lucas E, Rodríguez-Díaz JC, Sánchez-Payá J. Efectividad de la primera dosis de vacuna BNT162b2 para prevenir la COVID-19 en personal sanitario. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 29 de abril e202104070.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, ha afectado a más de cien millones de personas y ha provocado más de dos millones y medio de muertes en todo el mundo⁽¹⁾ desde que fue declarada la pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾. Hasta finales de 2020, las medidas dirigidas a reducir su transmisión se centraron en medidas no farmacológicas: aislamiento de personas infectadas y sus contactos, distancia social, uso de mascarilla, medidas de higiene respiratoria e higiene de manos⁽³⁾. Sin embargo, estas medidas se han mostrado insuficientes para controlar su propagación y desde finales de 2020 se dispone de vacunas seguras y eficaces que suponen una nueva herramienta esperanzadora para lograr contener la pandemia. Con la disponibilidad de las mismas se han desarrollado estrategias de vacunación con el objetivo de prevenir la enfermedad y disminuir la gravedad y mortalidad de la misma, además de disminuir el impacto de la pandemia sobre el sistema asistencial^(4,5,6,7).

Hasta el 15 de abril de 2021, tras la opinión positiva de la Agencia Europea de Medicamentos, la Comisión Europea ha autorizado una comercialización condicional de cuatro vacunas para prevenir la COVID-19 a partir de los 16 o 18 años de edad, según la vacuna⁽⁷⁾. Por un lado, dos vacunas de ARN mensajero (ARNm): la BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer/BioNTech), autorizada el 21 de diciembre de 2020, y la ARNm-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®), autorizada el 6 de enero de 2021. Por otro lado, dos vacunas de vectores virales: ChAdOx1-S (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®), autorizada el 29 de enero de 2021, y COVID-19 Vaccine Janssen®, autorizada el 11 de marzo de 2021^(9,10,11,12).

En España, al igual que en el resto de países de la Unión Europea, la vacunación contra

la COVID-19 comenzó el 27 de diciembre de 2020, estableciéndose grupos prioritarios entre los que se encontraban para la primera fase los residentes y el personal sociosanitario y sanitario de las residencias de personas mayores y con discapacidad, así como el personal sanitario de primera línea, tal y como se recoge en la *Estrategia de vacunación frente a la COVID-19 en España*, en continua revisión y actualización^(6,7).

Los datos disponibles hasta la fecha sobre la eficacia de las distintas vacunas de ARNm son alentadores, con cifras superiores al 90%^(13,14). Sin embargo, fuera del entorno estricto de los ensayos clínicos, existen factores que pueden afectar a la efectividad de una vacuna, como las condiciones de almacenamiento, distribución, reconstitución o administración de la vacuna, así como las diferentes afecciones subyacentes de las personas vacunadas en situaciones reales. Por ello, es necesario realizar estudios de efectividad que permitan evaluar si en condiciones reales la vacuna ofrece protección. Se han publicado al respecto diversos trabajos que evalúan la efectividad de la vacuna y complementan los resultados de eficacia obtenidos en ensayos clínicos, con estimaciones que varían según la población y el resultado estudiado (enfermedad sintomática, hospitalización, enfermedad grave o fallecimiento)^(15,16,17). Conocer la efectividad en distintos tiempos tras la administración de la primera y la segunda dosis también ha cobrado interés, ya que el suministro limitado de vacunas, así como los problemas logísticos, han generado debate sobre el uso más eficaz de las dosis, planteando en determinadas circunstancias ampliar el intervalo entre dosis de vacuna para que más personas puedan recibir una primera dosis^(18,19,20,21).

El objetivo de este trabajo fue conocer la efectividad de la primera dosis de vacuna de ARNm frente a SARS-CoV-2 BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer-BioNTech) tras los doce

días posteriores a su administración en personal sanitario de un Departamento de Salud.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles con pruebas negativas en el Departamento de Salud Alicante-Hospital General. El periodo de estudio fue desde la semana epidemiológica cuatro de 2021 (a partir del 25 de enero de 2021) a la semana epidemiológica cinco de 2021 (que finalizó el 7 de febrero de 2021). La campaña de vacunación frente al SARS-CoV-2 dirigida al personal sanitario (PS) del Departamento de Salud se inició el 8 de enero de 2021 con la vacuna BNT162b2, siguiendo las recomendaciones de reconstitución y administración recogidas en la ficha técnica⁽²²⁾. Se incluyó PS vinculado contractualmente al Departamento de Salud Alicante-Hospital General (constituido por un hospital terciario, doce centros de Atención Primaria y 5.345 PS) que durante el periodo de estudio fueron evaluados a través del programa de evaluación de riesgo biológico de PS del Servicio de Medicina Preventiva por cualquiera de los siguientes motivos:

- i) Por sospecha de COVID-19 debido a que presentaban algún síntoma compatible con infección de SARS-CoV-2 (febrícula o fiebre, odinofagia, tos, congestión nasal, rinorrea, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, alteración de olfato o gusto de nueva aparición, disnea o dificultad respiratoria)⁽²³⁾.
- ii) Por ser contacto estrecho de un caso COVID-19 confirmado (definido como cualquier persona que hubiera proporcionado cuidados a un caso y no hubiera utilizado las medidas de protección adecuadas o persona que estuviera a una distancia menor de dos metros y durante un tiempo total acumulado de más de quince minutos durante veinticuatro horas)⁽²³⁾ en cualquier ámbito (laboral o social).

A todos ellos se les realizó una PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para la determinación de SARS-CoV-2 en una muestra de aspirado nasofaríngeo durante las primeras veinticuatro horas posteriores a su consulta. Además, a aquellos cuyo resultado de PCR fue negativo y tenían antecedente de contacto estrecho con un caso (según la definición anterior) se les realizó seguimiento y se les repitió otra PCR a los diez días del último contacto con el caso (o antes si presentaron síntomas compatibles con infección por SARS-CoV-2, en cualquier momento de la evolución). Se consideró caso de COVID-19 a aquel PS estudiado cuyo resultado de PCR para la determinación de SARS-CoV-2 fue positivo. Se consideró control a aquél cuyos resultados de PCR fueron negativos.

La recogida de datos se llevó a cabo dentro de los programas de estudio de contactos y de evaluación de riesgo biológico de COVID-19 de los PS puestos en marcha de forma específica en relación con la COVID-19 en marzo de 2020. Se utilizó la entrevista directa y la historia clínica electrónica. Se recogieron edad, sexo, lugar de trabajo (urgencias, área pediátrica, Unidad de Críticos, plantas de hospitalización, Atención Primaria, Áreas no COVID-19), estamento (facultativo, enfermería, auxiliar de enfermería, otros), fecha de inicio de síntomas, fecha de realización de la prueba, antecedente previo de COVID-19 confirmado por PCR y estado de vacunación. El estado de vacunación se recogió a partir del Registro Nominal de Vacunas de la Generalitat Valenciana. En el grupo de PS que presentaron síntomas se consideró vacunado a aquél que había recibido una dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 al menos doce días antes del inicio de los síntomas. En los PS asintomáticos que fueron estudiados por ser considerados contacto estrecho de un caso y a los que se les realizó más de una PCR se consideró vacunado a aquél que había recibido una dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 al menos

doce días antes de la fecha de realización de la última PCR.

Aspectos Éticos y legales: El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud Alicante-Hospital General.

Análisis de datos: Se describieron las características de todos los PS incluidos según el estado de vacunación frente a SARS-CoV-2 con una dosis y se comparó el grupo de vacunados con el de no vacunados utilizando la prueba de ji cuadrado. Para estudiar la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el estado de vacunación (y el resto de variables: edad, sexo, motivo de estudio, etc.) se calculó la *Odds ratio* (OR) cruda y la *Odds ratio* ajustada (ORa) mediante regresión logística. En el modelo de regresión logística se introdujeron aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de PS vacunados y no vacunados, así como aquellas que se asociaron de forma significativa al desarrollo de la infección por SARS-CoV-2.

Por último, se calculó la efectividad vacunal (EV) cruda de la primera dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 y la EV ajustada y su intervalo de confianza del 95%, con la fórmula $EV = (1-OR) \times 100$. Este cálculo se realizó para el global de PS y para los distintos subgrupos: hombres, mujeres y para cada uno de los grupos de edad y de los motivos de estudio.

El nivel de significación estadística utilizado fue $p < 0,05$. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics v.25.0.

RESULTADOS

Entre el 25 de enero de 2021 y el 7 de febrero de 2021 fueron incluidos 268 PS, de los cuales fueron estudiados con PCR 126 (47%) por sospecha de COVID-19 y 142 (53%) por ser contactos estrechos de un caso de COVID-19. Tenían edades comprendidas entre 22 y 64 años y 208 (77,6%) eran mujeres. De los 268 PS incluidos, diez (3,7%) tenían antecedentes de haber sido diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, y todos ellos hacía más de noventa días.

Fueron considerados vacunados 177 (66%). Todos los pacientes vacunados recibieron la misma vacuna (BNT162b2) y ninguno de ellos había recibido aún la segunda dosis de vacuna. Entre el grupo de PS vacunados y el grupo de PS no vacunados hubo diferencias estadísticamente significativas en el estamento ($p=0,022$). El resto de características de los pacientes incluidos según el estado de vacunación se muestran en la [tabla 1](#).

70 PS (26,1%) fueron considerados caso de COVID-19 y 198 PS (73,9%) fueron considerados controles. La frecuencia de exposición a la vacunación en los controles fue del 69,7% frente al 55,7% en los casos ($p=0,035$) ([tabla 2](#)).

La EV ajustada (EVa) de la 1ª dosis de vacuna para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio fue del 52,6% (IC95%: 1,1-77,3) ([tabla 3](#)). La EVa en el subgrupo de PS estudiados por sospecha de enfermedad fue del 74,6% (IC95%: 38,4-89,5). La EVa para cada uno del resto de subgrupos se muestra en la [tabla 3](#).

Tabla 1
Características del personal sanitario incluido según su estado de vacunación (n=268).

Variables		Total N (%)	Vacunados n (%)	No vacunados n (%)	p
Total		268 (100)	177 (66,0)	91 (34,0)	-
Sexo	Hombre	60 (22,4)	42 (23,7)	18 (19,8)	0,463
	Mujer	208 (77,6)	135 (76,3)	73 (80,2)	
Edad	<40	110 (41,0)	72 (40,7)	38 (41,8)	0,137
	≥40	158 (59,0)	105 (59,3)	53 (58,2)	
Motivo de Estudio	Sospecha de Enfermedad	126 (47,0)	79 (44,6)	47 (51,6)	0,276
	Estudio de Contactos	142 (53,0)	98 (55,4)	44 (48,4)	
Antecedente de COVID-19 > 90 días	Sí	10 (3,7)	4 (2,3)	6 (6,6)	0,094
	No	258 (96,3)	173 (97,7)	85 (93,4)	
Estamento	Facultativo	35 (13,1)	31 (17,5)	4 (4,4)	0,022
	Enfermería	107 (39,9)	67 (37,9)	40 (44,0)	
	Auxiliar/Técnicos	67 (25,0)	44 (24,9)	23 (25,3)	
	Otros^(a)	59 (22,0)	35 (19,8)	24 (26,4)	
Servicio	Urgencias Generales	18 (6,7)	10 (5,6)	8 (8,8)	0,684
	Unidades de Cuidados Críticos^(b)	32 (11,9)	25 (14,1)	7 (7,7)	
	Hospitalización (Adultos y Pediatría)	139 (51,9)	90 (50,8)	49 (53,8)	
	Atención Primaria	15 (5,6)	10 (5,6)	5 (5,5)	
	Hospitalización no COVID-19^(c)	64 (23,9)	42 (23,7)	22 (24,2)	

(a): Celadores, Personal Administrativo, Fisioterapeutas, etc.; (b): Unidad de Cuidados Críticos Médicos (UCI), Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos (REA) y Quirófanos; (c): Hospitalización Quirúrgica Adultos; Áreas Administrativas; Servicios Centrales: Laboratorio, Microbiología, Farmacia, Radiología, Banco de Sangre, etc.

Tabla 2
Factores asociados a infección por SARS-CoV-2 en personal sanitario (n=268).

Variables		Caso COVID-19 (n=70) n (%)	No caso COVID-19 (n=198) n (%)	OR cruda (IC95%)	p	OR ajustada ^(a) (IC95%)	p
Vacunado (Sí)		39 (55,7)	138 (69,7)	0,55 (0,31-0,96)	0,035	0,47 (0,23-0,99)	0,047
Sexo (Mujer)		54 (77,1)	154 (77,8)	0,96 (0,50-1,85)	0,913	-	-
Edad (<40)		26 (37,1)	84 (42,4)	0,80 (0,46-1,41)	0,440	-	-
Motivo de Estudio	Sospecha de Enfermedad	63 (90,0)	63 (31,8)	19,29 (8,36-44,50)	<0,001	28,83 (10,90-72,27)	<0,001
	Estudio de Contactos	7 (10,0)	135 (68,2)	1		1	
Antecedente de COVID-19 >90 días		0 (0,0)	10 (5,1)	Incalculable	-	-	-
Estamento	Facultativo	10 (14,3)	25 (12,6)	0,99 (0,39-2,49)	0,980	2,87 (0,77-10,60)	0,114
	Enfermería	22 (31,4)	85 (42,9)	0,64 (0,31-1,33)	0,232	0,48 (0,19-1,20)	0,115
	Auxiliar/Técnicos	21 (30,0)	46 (23,2)	1,13 (0,53-2,42)	0,758	1,05 (0,39-2,84)	0,929
	Otros^(b)	17 (24,3)	42 (21,2)	1	-	1	-
Servicio	Urgencias Generales	11 (15,7)	7 (3,5)	5,13 (1,69-15,58)	0,004	14,60 (2,80-76,24)	0,001
	Unidades de Cuidados Críticos^(c)	2 (2,9)	30 (15,2)	0,22 (0,05-1,02)	0,053	0,27 (0,05-1,50)	0,135
	Hospitalización (Adultos y Pediatría)	37 (52,9)	102 (51,5)	1,19 (0,59-2,36)	0,630	1,13 (0,49-2,65)	0,772
	Atención Primaria	5 (7,1)	10 (5,1)	1,63 (0,48-5,53)	0,430	2,19 (0,50-9,54)	0,298
	Hospitalización no COVID-19^(d)	15 (21,4)	49 (24,7)	1	-	1	-

(a): OR ajustada por Vacunación, Motivo de Estudio, Estamento y Servicio de Trabajo; (b): Celadores, Personal Administrativo, Fisioterapeutas, etc.; (c): Unidad de Cuidados Críticos Médicos (UCI), Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos (REA) y Quirófanos; (d): Hospitalización Quirúrgica Adultos; Áreas Administrativas; Servicios Centrales: Laboratorio, Microbiología, Farmacia, Radiología, Banco de Sangre, etc.

Tabla 3
Efectividad vacunal cruda y ajustada de la primera dosis de vacuna (n=268).

Variables		Efectividad vacunal cruda (IC95%)	Efectividad vacunal ajustada ^(a) (IC95%)
Total		45,3% (4,2%-68,8%)	52,6% (1,1%-77,3%)
Sexo	Hombre (n=60)	57,1% (-42,4%-87,1%)	82,4% (-63,1%-98,1%)
	Mujer (n=208)	41,7% (-10,1%-69,1%)	43,3% (-25,7%-74,4%)
Edad	<40 (n=110)	57,6% (-4,2%-82,8%)	44,3% (-48,9%-83,2%)
	≥40 (n=158)	36,0% (-31,6%-68,9%)	55,7% (-29,3%-84,8%)
Motivo de Estudio	Sospecha de Enfermedad (n=126)	64,9% (25,4%-83,4%)	74,6% (38,4%-89,5%)
	Estudio de Contactos (n=142)	Incalculable	Incalculable

(a): OR ajustada por Motivo de Estudio, Estamento y Servicio de trabajo; (b): Celadores, Personal Administrativo, Fisioterapeutas, etc.; (c): Unidad de Cuidados Críticos Médicos (UCI), Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos (REA) y Quirófanos; (d): Hospitalización Quirúrgica Adultos; Áreas Administrativas; Servicios Centrales: Laboratorio, Microbiología, Farmacia, Radiología, Banco de Sangre, etc.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados proporcionan evidencia de que la primera dosis de la vacuna de ARNm BNT162b2 frente a SARS-CoV-2 tiene una efectividad mayor al 50% para prevenir casos de COVID-19 sintomáticos y asintomáticos en una población de PS. La evaluación de la EV en distintos subgrupos también es satisfactoria, con estimaciones de EV entre el 44,3% y el 84,1% según el subgrupo, si bien se realizan estimaciones poco precisas con intervalos de confianza amplios.

Definir cuándo una vacuna es eficaz es algo inespecífico y complejo⁽²⁴⁾. La OMS sugirió que una eficacia del 50% debería ser un criterio mínimo para cualquier vacuna contra la COVID-19, y que podría evaluarse con respecto

a la enfermedad, gravedad o la transmisión⁽²⁵⁾. Señaló también que se prefería un régimen de dosis única y que, en el caso de vacunas de dos dosis, debía evaluarse la protección tras la primera dosis. Así mismo destacaba el inicio rápido de la protección, estableciéndola en menos de dos semanas. Fundamentándose en estas recomendaciones, los hallazgos presentados en este trabajo cobran especial relevancia pues indican que una primera dosis de vacuna BNT162b2 cumple con los objetivos planteados por la OMS.

La efectividad de la vacuna en este estudio fue evaluada en un contexto de recomendaciones de restricciones (distancia social, uso de mascarilla, limitación de la permanencia de grupos de personas en espacios públicos y privados, limitación de la movilidad⁽²⁶⁾, etc.) que pudo

disminuir la exposición al virus. Sin embargo, tales recomendaciones deben afectar sin distinciones a los grupos de casos y controles. Además, el estudio se realizó en una población de PS en activo en un periodo de aumento de la incidencia de COVID-19 (Incidencia Acumulada en el Departamento de Salud el 8 de febrero de 2021 de 1.171,9 casos por cada 100.000 habitantes en los últimos catorce días)⁽²⁷⁾. Esto refleja una mayor carga para el sistema sanitario, alcanzando más de 350 pacientes hospitalizados con COVID-19 y más de sesenta de ellos en las Unidades de Críticos (según datos internos del sistema de Vigilancia de COVID-19). Estas cifras fundamentan que la población de PS estudiada estaba expuesta al SARS-CoV-2 en el momento del estudio. La coincidencia en el tiempo del inicio de la vacunación con el aumento de la propagación de la COVID-19 hace plausible que algunos PS inmunizados desarrollen la infección. Del mismo modo informaron en un hospital de Israel donde, también coincidiendo con un aumento de la transmisión, de entre 4.081 profesionales sanitarios vacunados veintidós (0,54%) desarrollaron COVID-19 entre uno y diez días (mediana de 3,5 días) después de la inmunización⁽²⁸⁾.

Ya existe evidencia previa de que la eficacia de la vacuna comienza a hacerse patente de forma temprana. Según datos de la fase 2/3 del ensayo global de la vacuna BNT162b2, la incidencia acumulada de casos de COVID-19 a lo largo del tiempo entre los receptores de placebo y de la vacuna BNT162b2 comienza a divergir a los doce días de la primera dosis, siendo en este punto la eficacia de la vacuna del 52% en la prevención de la COVID-19⁽¹³⁾; y los datos de eficacia a partir de las dos semanas después de la primera dosis hasta antes de la administración de la segunda dosis alcanzan el 92,6%⁽¹⁹⁾. Datos compatibles con los de este ensayo se obtuvieron en una población de 514 PS en Israel, donde se describió la inmunogenicidad veintidós días después de la primera dosis de vacuna

BNT162b2, y se halló que 475 (92%) tenían anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 detectables⁽²⁹⁾. La protección de la primera dosis de otras vacunas también se analizó: un análisis conjunto de cuatro ensayos aleatorios mostró que la eficacia de la vacuna ChAdOx1 desde el día veintidós hasta el noventa después de la administración de una dosis de vacuna fue del 76%⁽²⁰⁾.

Conocer que la efectividad de la vacuna comienza a hacerse patente tras la primera dosis es útil para elaborar recomendaciones. Ante estos datos, la OMS sugiere que en situaciones de limitación del suministro de vacunas en combinación con una elevada morbimortalidad se plantee aplazar la administración de la segunda dosis con la finalidad de aumentar al máximo el número de personas que se beneficien de la aplicación de una primera dosis⁽³⁰⁾. En el Reino Unido, el 30 de diciembre de 2020 la comisión *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* respaldó este enfoque⁽³¹⁾. También los CDC flexibilizaron sus recomendaciones sobre el momento de la segunda dosis, indicando que sería aceptable un retraso de hasta seis semanas después de la primera dosis⁽³²⁾. En Canadá, para facilitar la toma de decisiones con el programa de vacunación, un modelo de la Agencia de Salud Pública de Canadá examinó los intervalos de dosis entre doce y veinticuatro semanas, y sugirió que acelerar la cobertura vacunal mediante la ampliación de los intervalos de dosis de las vacunas de ARNm podría tener beneficios a corto plazo (doce meses) en la reducción de la enfermedad sintomática, las hospitalizaciones y las muertes⁽²¹⁾.

Otros autores también se posicionan con esta estrategia, basándose en que retrasar la segunda dosis permitirá vacunar y proteger a más personas en el mismo periodo de tiempo, y en que los anticuerpos podrían durar varios meses y reforzarse con una segunda dosis administrada más tarde⁽³³⁾. Como principio general de vacunación, la interrupción de una pauta vacunal que

da lugar a un intervalo prolongado entre dosis no requiere que se reinicie la pauta⁽³⁴⁾. Si bien está por demostrar que en la vacunación frente a SARS-CoV-2 ocurra de la misma manera, de forma general un intervalo más largo entre la dosis inicial y la de refuerzo permite la maduración de las células B memoria y da lugar a una respuesta mayor y más duradera⁽³⁵⁾.

Sin embargo, retrasar la segunda dosis también puede tener riesgos, como que la inmunidad disminuya entre la primera y la segunda dosis o que algunas personas puedan olvidarse de recibir su segunda dosis, provocando un régimen de vacunación incompleto⁽³⁶⁾. Así mismo, otros autores sostienen que cambiar repentinamente las recomendaciones pondría en riesgo la confianza de los pacientes en la vacunación, y que en algunas poblaciones como el PS podría tener un impacto adverso en su disposición a trabajar al no tener la seguridad de tener un nivel de protección alto⁽¹⁸⁾. Por último, se desconoce el impacto de la ampliación del intervalo entre dosis en la aparición y circulación de nuevas variantes, aunque la prevención de la transmisión en la comunidad mediante coberturas vacunales altas podría disminuir su aparición y propagación⁽²¹⁾.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral no permite obtener resultados precisos, ofreciendo resultados con intervalos de confianza muy amplios, fundamentalmente en los análisis estratificados. Otra posible limitación podría venir dada porque la información del estado de vacunación se obtuvo a través del Registro de Vacunas Nominal, dependiendo de la recogida de la información por terceros. Sin embargo, dada la necesidad de monitorizar la estrategia de vacunación, el registro de las dosis administradas se realizó con extremo control y a tiempo real por parte de personal de enfermería especializado. Por otro lado, destacar que no se disponía de

información sobre las comorbilidades y, dado que la población de estudio sólo incluye a PS en activo, no hay representación de la población mayor de 65 años, del mismo modo que tampoco están representados los adolescentes más jóvenes, niños o mujeres embarazadas. Por último, el tiempo de seguimiento fue corto y no se evaluó la duración de la protección de una sola dosis de vacuna. Como puntos fuertes señalar que el diseño del estudio de prueba negativa minimiza el sesgo de selección relacionado con la búsqueda de atención médica, al incluir sólo a personas que buscan atención médica. Otros aspecto a destacar es que la infección por el SARS-CoV-2 puede causar síntomas leves e inespecíficos en muchas personas, los cuales no dan lugar a un contacto con un profesional sanitario. Sin embargo, la facilidad de acceso a la consulta de Medicina Preventiva, ampliamente utilizada por los PS desde el inicio de la pandemia, hace que se diagnostiquen no sólo los casos graves, sino también los leves o poco sintomáticos.

Evaluar los efectos de una nueva intervención, en este caso de la administración de la primera dosis de una vacuna frente a la COVID-19 en una población de PS, es fundamental para conocer sus resultados y confirmar que es efectiva. Estos datos podrían ser utilizados para la elaboración de recomendaciones sobre la ampliación de los intervalos en un contexto de suministro limitado de vacunas. Paralelamente, sería necesario conocer el impacto de la ampliación del intervalo entre dosis en la respuesta inmunitaria después de la segunda dosis, así como en la circulación de nuevas variantes preocupantes. Es prioritario continuar evaluando los resultados de los programas de vacunación frente a la COVID-19 y obtener la mejor evidencia que permita ir adaptando las estrategias, con el fin de contribuir a equilibrar la protección individual con el impacto a nivel poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. JHU: Baltimore, Maryland; 2020. Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Consultado el 10/03/2021.
2. World Health Organization. WHO Director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19. WHO: Geneva, Switzerland; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Consultado el 07/03/2021.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. 24 September 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidelines-non-pharmaceutical-interventions-september-2020.pdf>. Consultado el 07/03/2021.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA and the UK – 2 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-EU_EEA-UK-vaccination-deployment-plans.pdf. Consultado el 07/03/2021.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA. 22 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-and-prioritisation-strategies.pdf>. Consultado el 07/03/2021.
6. Estrategia de vacunación COVID-19 en España líneas maestras. Actualización 23 de noviembre de 2020. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-and-prioritisation-strategies.pdf>. Consultado el 08/02/2021.
7. 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. Actualización 5. https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion5_EstrategiaVacunacion.pdf. Consultado el 30/03/2021.
8. European Medicines Agency (EMA). Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines# covid-19-vaccines-section>. Consultado el 21/02/2021.
9. European Medicines Agency (EMA). Comirnaty -COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>. Consultado el 21/02/2021.
10. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna -COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>. Consultado el 21/02/2021.
11. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine AstraZeneca. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>. Consultado el 21/02/2021.
12. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>. Consultado el 17/04/2021.
13. Polack F, Thomas S, Kitchin N *et al*. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603-2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>

14. Baden L, El-Sahly H, Essink B *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:403-416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
15. Dagan N, Barda N, Kepten E *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384:1412-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
16. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL *et al.* Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:495–500. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>
17. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA *et al.* SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. *N Engl J Med.* 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101927>
18. Kadire SR, Wachter RM, Lurie N. Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:e28. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1de2101987>
19. Skowronski DM, De Serres G. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2036242>
20. Voysey M, Clemens SAC, Madji SA *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397:881-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)
21. Extended dose intervals for COVID-19 vaccines to optimize early vaccine rollout and population protection in Canada in the context of limited vaccine supply. Government of Canada, Canada; 2021. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/extended-dose-intervals-covid-19-vaccines-early-rollout-population-protection.html>. Consultado el 16/04/2021.
22. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica COMIRNATY concentrado para dispersión inyectable. Pfizer-Biontech. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf. Consultado el: 28/02/2021.
23. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Actualizado a 26 de febrero de 2021. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España; 2020. Disponible en: https://www.mscb.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf. Consultado el 27/02/2021.
24. Hodgson S, Mansatta K, Mallett G *et al.* What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2021;21: e26–35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8).
25. World Health Organization. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. WHO: Geneva, Switzerland; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf>. Consultado el 28/02/2021.
26. DECRETO 2/2021, de 24 de enero, del president de la Generalitat. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana; 2021. Disponible en: http://www.dogv.gva.es/datos/2021/01/25/pdf/2021_670.pdf. Consultado el 08/02/2021.
27. Generalitat Valenciana. Incidencia Acumulada de casos de COVID-19 en Departamento de Salud 19 – Alicante Hospital General. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. 2021. Disponible en: <https://dadesobertes.gva.es/va/dataset/covid-19-casos-confirmats-pcr-casos-pcr-ultims-14-dies-i-persones-mortes-per-departament-2021/resource/2161dd5a-61e2-414e-8534-8ae0c2011b77>. Consultado el 08/02/2021.

28. Amit S, Beni SA, Biber A *et al*. Post-vaccination COVID-19 among healthcare workers, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2704.210016>
29. Kamal A, Hila B, Karine B *et al*. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(6):pii=2100096. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>
30. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones provisionales para utilizar la vacuna contra la COVID-19 elaborada por Pfizer y BioNTech, BNT162B2, en el marco de la lista de uso en emergencias. OMS: Ginebra, Suiza; 2021. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338849/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Consultado el 28/02/2021.
31. Editorial: Science advisers: publish evidence behind COVID vaccine dosing strategy. *Nature* 2021;589:169-170. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00045-8>
32. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States CDC: Atlanta; 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Consultado el 10/03/2021.
33. Plotkin SA, Halsey N. Accelerate COVID-19 Vaccine Rollout by Delaying the Second Dose of mRNA Vaccines. *Clin Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab068>
34. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Consultado el 15/04/2021.
35. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Plotkin's vaccines. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
36. Kadire S, Wachter R, Lurie N. Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:e28. <https://doi.org/10.1056/NEJMcide2101987>