

3^{er} informe

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

Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19

17 de diciembre 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, 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, Susana Monge Corella, Ayelén Rojas-Benedicto, Concepción Delgado-Sanz, Jesús Oliva.

- 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	6
3.1 Fuentes de información	6
3.2 Análisis de los datos.....	6
4. RESULTADOS	7
4.1 Efectividad de la vacunación en residentes de centros de mayores	7
4.2 Efectividad de la vacunación por grupos de edad en España.....	9
4.2.1 Efectividad de la vacunación por edad, por el método de <i>screening</i>	9
4.2.2 Efectividad de la vacunación frente a hospitalización por COVID-19, por grupo de edad, basada en la vigilancia centinela de IRAG	11
4.3 Efectividad según tiempo transcurrido desde la vacunación	12
4.3.1 Resultados por el método de <i>screening</i>	12
4.3.2 Resultados de los estudios basados en la vigilancia de IRAG	18
4.4 Efectividad según el tipo de vacuna recibida.....	19
4.4.1 Resultados de efectividad por tipo de vacuna basados en la vigilancia de IRAG	19
4.4.2 Incidencia por tipo de vacuna según los casos notificados a SiViES	19
5. LIMITACIONES	21
6. OTROS ESTUDIOS EN MARCHA	22
ANEXO. Descripción metodológica de los estudios para estudiar la EV de las vacunas frente a COVID-19	24
Bibliografía	25

1. MENSAJES CLAVE

- Los resultados del estudio de *screening* muestran que en residencias de mayores se mantiene una efectividad de la vacunación (EV) elevada frente a hospitalización y defunción en los últimos meses. Parece observarse el efecto positivo de la dosis de recuerdo a partir de octubre de 2021.
- Los resultados del seguimiento de la EV por el método de *screening* en los diferentes grupos de edad muestran una alta efectividad de la vacunación, sobre todo en la prevención de eventos graves como hospitalización, donde la reducción del riesgo continúa estando alrededor del 90% en todos los grupos. Estos resultados son coherentes con lo observado en los estudios de EV basados en la vigilancia centinela de IRAG (Infecciones Respiratoria Agudas Graves). La protección frente a infección sigue siendo en general menor (entre el 32% y el 84% según los grupos de edad). En los mayores de 80 años se observa un incremento de la efectividad a partir de noviembre de 2021, posiblemente relacionado con la administración de dosis de recuerdo en este grupo de edad.
- La efectividad por el método de *screening* durante el mes de octubre de 2021, y según el tiempo transcurrido desde la vacunación en personas de 80 y más años de edad, muestra cierta disminución progresiva de la efectividad frente a infección, infección sintomática y hospitalización por COVID-19 en aquellas personas vacunadas en los primeros meses (marzo, abril y mayo) respecto a las vacunadas en junio. Esta disminución progresiva de la efectividad de la vacunación frente a la infección en las personas vacunadas en meses más tempranos se observa también en los grupos de 70-79 años, 60-69 años, 50-59 años y 40-49 años. En todos los grupos de edad la protección frente a eventos más graves es más alta y estable en el tiempo que frente a infección e infección sintomática.
- Los resultados basados en la vigilancia de IRAG (Infecciones Respiratoria Agudas Graves) muestran una bajada progresiva de la efectividad frente a hospitalización una vez transcurridos 3-5 meses (81%) y más de 5 meses desde la vacunación (68%), cuando el estudio se restringe a la vacuna Pfizer, lo que es compatible con cierta pérdida de efectividad con el tiempo desde la vacunación. Cuando el estudio se restringe a vacuna Pfizer, esta disminución de la efectividad sólo se observa en las personas de 80 o más años y no en el resto de grupos de edad.
- El análisis de la efectividad de la primovacunación completa para todas las personas con IRAG (Infecciones Respiratoria Agudas Graves) de 20 años y más, por tipo de vacuna (Pfizer, Moderna, Janssen, AstraZeneca) para prevenir hospitalización muestra mejores resultados para las vacunas de Pfizer y Moderna, seguidas de las vacunas de AstraZeneca y Janssen.

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.

En el 1º 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 en las publicaciones científicas relacionadas^{3,4}, se presentaron los primeros resultados que mostraban la alta efectividad del programa de vacunación en la prevención de infecciones, hospitalizaciones y fallecimientos en este grupo de población vulnerable.

El 2º Informe “Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España” publicado el 13 de octubre de 2021⁵, mostraba, el seguimiento de la efectividad de la vacunación en residentes de centros sociosanitarios de mayores y la evolución de las coberturas y pautas de vacunación por grupos de edad tras la circulación generalizada de la variante delta. Se apuntaba entonces a una pérdida de la efectividad con el paso del tiempo, sobre todo en mayores, lo que ha llevado a recomendar la vacunación con una dosis de recuerdo a los residentes de centros de mayores.

También, en dicho informe se presentaron diferentes análisis en población general: por edad y sexo y a lo largo del tiempo desde el inicio del programa de vacunación, así como de su impacto. Los resultados mostraban una alta efectividad de la vacunación en los diferentes grupos de edad, que se mantenía 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 era mayor frente a eventos graves que frente a infección. Y era menor en las personas de mayor edad a medida que aumentaba el tiempo desde la vacunación. Por ello, y teniendo también en cuenta la restante evidencia científica que apuntaba en la misma dirección, se decidió recomendar una dosis de recuerdo a todas las personas con 70 y más años.

Por último, se presentaron estudios específicos de la efectividad de la vacunación en función del tipo de vacuna que mostraron que las vacunas que alcanzaron una mayor efectividad frente a infección sintomática fueron Moderna y Pfizer, siendo menor en AstraZeneca y por último en Janssen*. Frente a hospitalización y fallecimiento, se observaba una alta efectividad para todas las vacunas, siendo algo menor para Janssen. Estos resultados correspondían al grupo de edad entre 50-59 años, en el que fueron administradas los cuatro tipos de vacunas disponibles, y a infecciones ocurridas durante el mes de agosto de 2021, cuando había una circulación mayoritaria de variante delta.

La conclusión de este informe se resume en que se había alcanzado una alta efectividad de la vacunación en todos los grupos de edad y sexo desde el inicio del programa de vacunación, la cual tuvo un importante impacto en la disminución de la incidencia de infección, hospitalización y letalidad en los grupos vacunados. Los resultados de este informe han ayudado en la toma de decisiones que condujo a recomendar la administración de una dosis de recuerdo a las personas residentes en centros de mayores, a las personas con 70 y más años y a las personas vacunadas con Janssen.

Este 3º Informe de efectividad da continuidad a los anteriores, mostrando resultados por grupo de edad, tiempo desde el inicio del programa de vacunación, y tipo de vacuna en diferentes grupos poblacionales (residentes de centros de mayores y población general utilizando tanto el método de *screening* como en informes anteriores, como los datos de la vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG).

* En este informe se nombran las vacunas según la compañía comercializadora de la misma, refiriéndose a vacuna de Pfizer (Comirnaty 30µg/dosis), Moderna (Spikevax), AstraZeneca (Vaxzevria) o Janssen (vacuna de Janssen).

La evolución de la vacunación a lo largo del tiempo y coberturas alcanzadas se puede consultar en el anterior informe.

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 los informes anteriores:

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 **Sistema de vigilancia de IRAG** (Infecciones Respiratoria Agudas Graves) está constituido por una red de hospitales centinela en España, y comenzó su implementación en el año 2020 con el propósito de vigilar de forma simultánea los episodios graves de gripe, SARS-CoV-2, virus respiratorio sincitial y otros virus respiratorios emergentes. Entre los objetivos de este sistema de vigilancia se incluye estimar la efectividad y el impacto de medidas de Salud Pública dirigidas a la prevención y control, siendo la vacunación una de las medidas preventivas más relevantes.

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 la vacunación 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, en este informe se presentan los resultados de la efectividad de la vacuna COVID-19 frente a hospitalización obtenidos con la **información de vigilancia centinela de IRAG**, incluyendo datos de la temporada 2020-2021. Mediante un diseño de casos-controles negativo, se estima la efectividad de la vacuna (EV) frente a la hospitalización por IRAG con COVID-19 confirmado, por edad, tipo de vacuna y tiempo desde la administración de la vacuna.

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). No se ha analizado por el momento el efecto de las terceras dosis de recuerdo administradas hasta la fecha.

4. RESULTADOS

4.1 Efectividad de la vacunación en residentes de centros de mayores

Los resultados publicados en abril de 2021² mostraron una efectividad de la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2 en residentes de centros de mayores 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%).

Los resultados publicados en octubre de 2021⁵ indicaban que la efectividad en este grupo de población se mantenía en valores superiores al 96% frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, en los vacunados desde mayo en adelante. Sin embargo, en los vacunados en marzo la efectividad disminuye a 58%, 64%, 65% y 77%, frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, respectivamente, lo cual podría indicar una pérdida de inmunidad con el tiempo desde la vacunación.

Tras valoración de la nueva evidencia disponible, se recomendó, en septiembre de 2021, administrar una dosis de recuerdo a todos los residentes de centros de mayores. Se ha realizado seguimiento de la efectividad desde el último informe, incluyendo los casos notificados a SiViEs confirmados con una prueba diagnóstica positiva de infección activa (PCR o antígenos) a partir del 1 de enero de 2021 hasta el 5 de diciembre de 2021.

Los resultados muestran (Figura 1 y Tabla 1) que la EV se mantiene en valores en torno al 80% frente a hospitalización y defunción. La caída en la protección observada entre julio y septiembre podría deberse a una pérdida de la inmunidad de las personas vacunadas en febrero y marzo, momento en que se vacunó mayoritariamente en residencias. Aunque las estimaciones son algo inestables y con intervalos de confianza amplios, parece observarse el efecto beneficioso de la dosis de recuerdo a partir del mes de octubre.

Figura 1. Efectividad de vacunación –EV- frente a infección, infección sintomática, hospitalización y fallecimiento en personas mayores de 65 años residentes en centros de mayores completamente vacunadas comparado con personas no vacunadas (basado en el método *screening*), según mes de la infección (inicio de síntomas o, en su ausencia, diagnóstico).

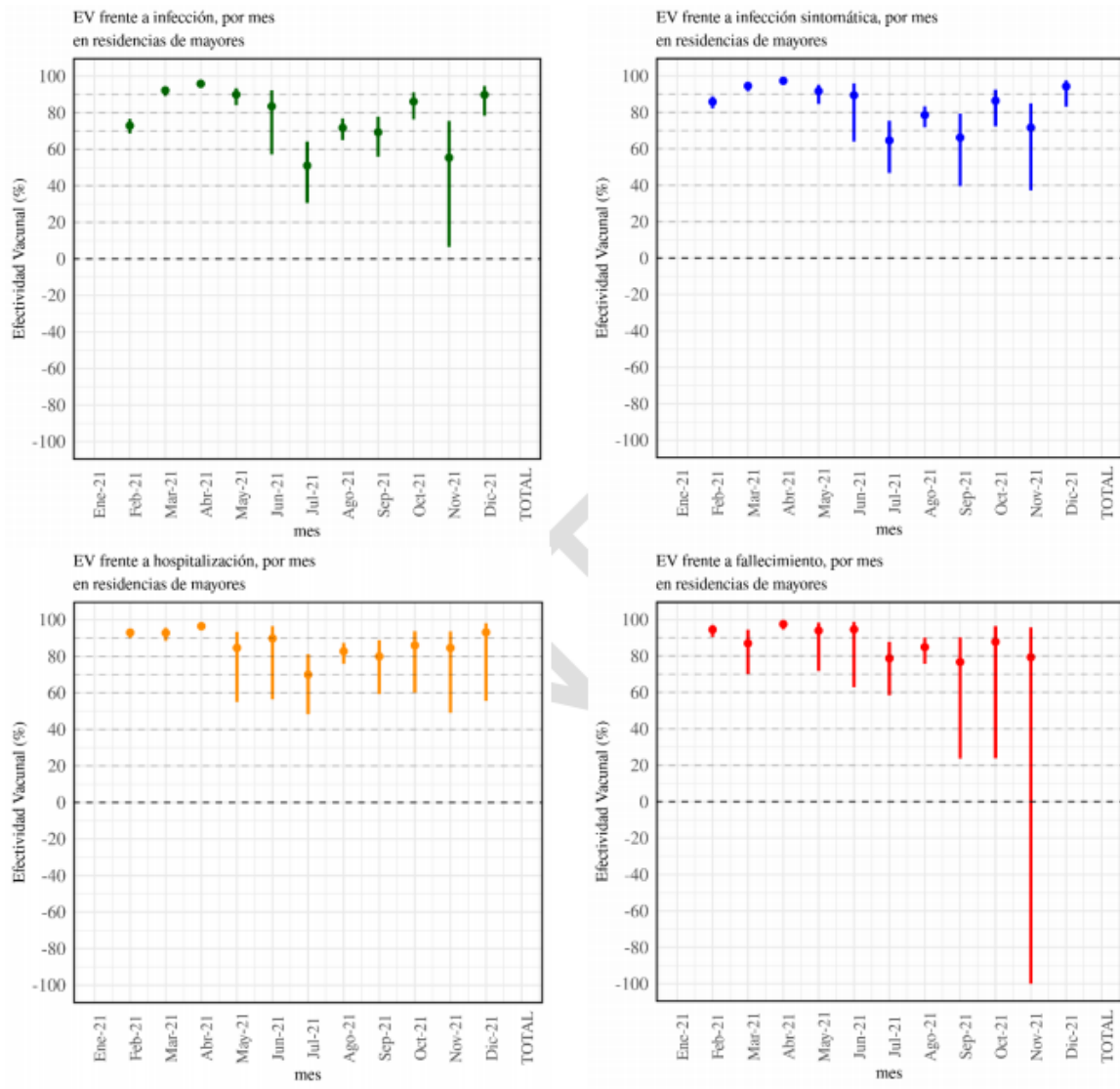


Tabla 1. Efectividad de vacunación –EV- (e intervalo de confianza al 95%) estimada mediante el método de *screening* en el último mes de la serie de datos (noviembre 2021).

EV por grupos de edad	EV frente a infección	EV frente a infección sintomática	EV frente a hospitalización	EV frente a fallecimiento
Residentes en residencias de mayores	55,4 (6,5-75,5)	71,6 (37,2-85,0)	84,6 (49,1-93,7)	79,3 (-100-95,7)

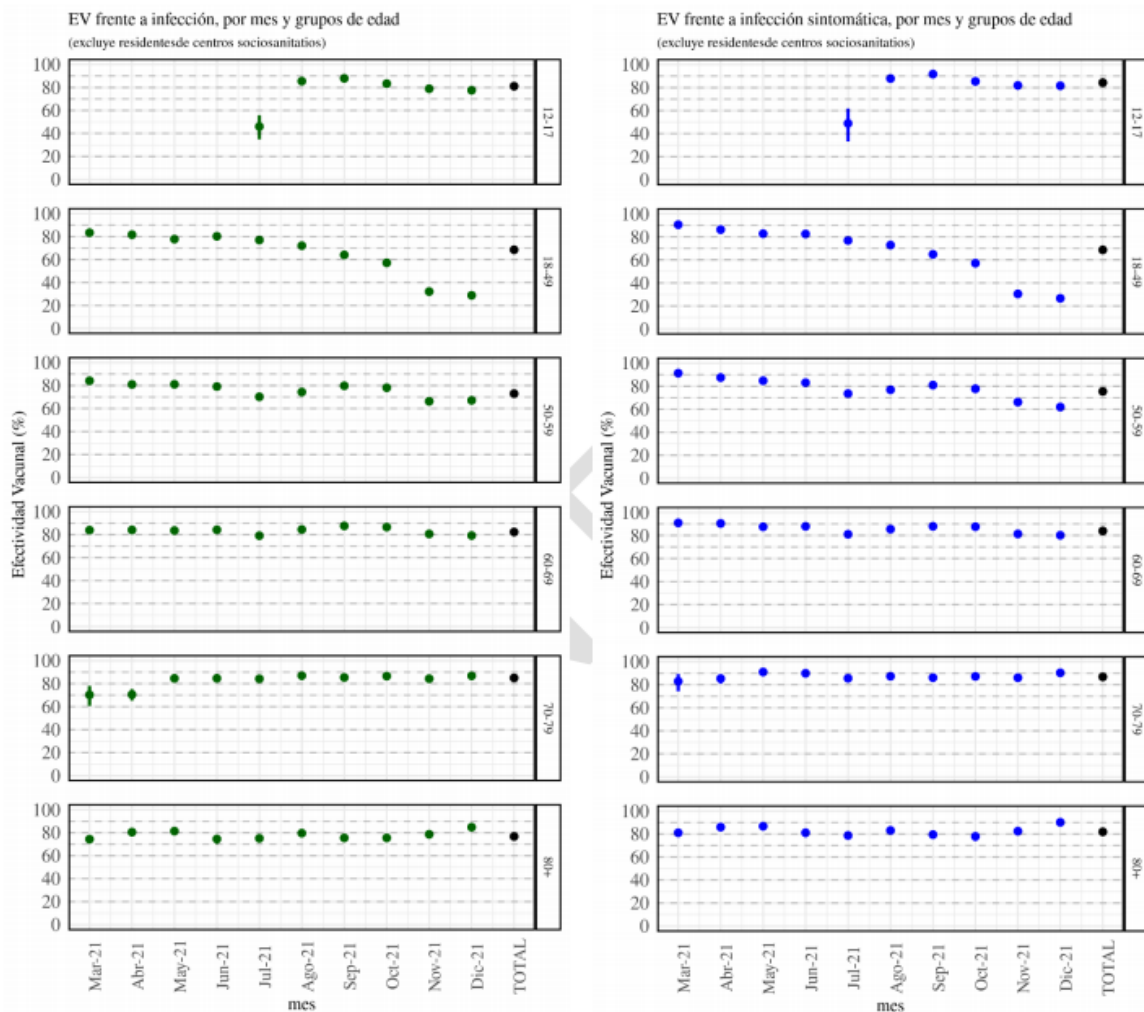
4.2 Efectividad de la vacunación por grupos de edad en España

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

La Figura 2 muestra la efectividad de la vacunación utilizando el método de *screening* frente a infección (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 del seguimiento 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 continua estando alrededor del 90% en todos los grupos. La protección frente a infección sigue siendo en general menor que frente a eventos graves (entre el 32% y el 84% según los grupos de edad).

Figura 2. Efectividad de la vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y fallecimiento en personas completamente vacunadas comparado con personas no vacunadas, por grupos de edad, según mes de la infección (inicio de síntomas o, en su ausencia, diagnóstico)



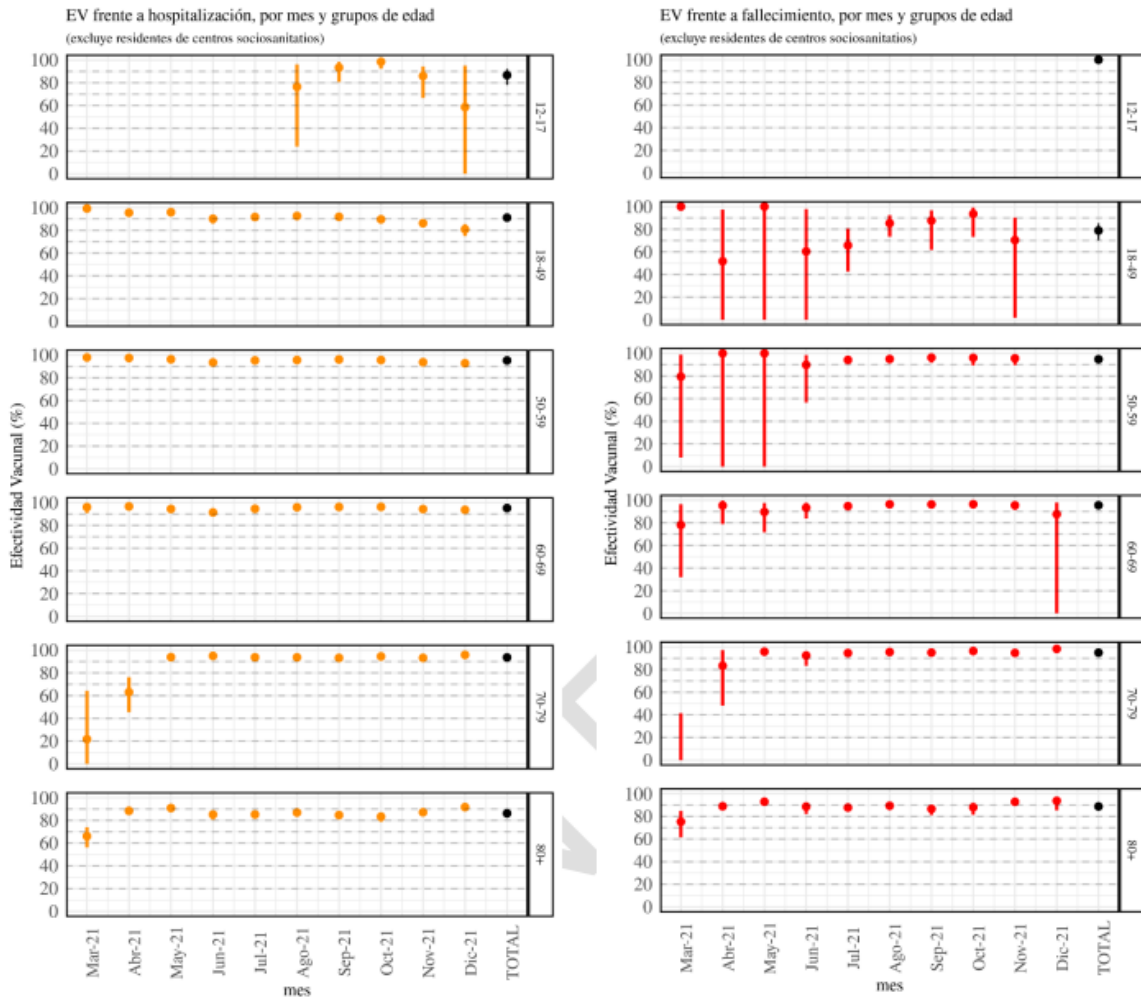


Tabla 2. Efectividad de vacunación –EV- (e intervalo de confianza al 95%) estimada mediante el método de *screening* en el último mes de la serie de datos (noviembre 2021).

EV por grupos de edad	EV frente a infección	EV frente a infección sintomática	EV frente a hospitalización	EV frente a fallecimiento
12-17 años	78,8 (77,7 – 79,9)	81,9 (80,5 – 83,1)	86,0 (66,7 – 94,3)	-
18-49 años	32,1 (30,9 - 33,3)	30,5 (29,0 - 31,9)	86,3 (84,3 - 88,0)	70,4 (1,7 - 90,1)
50-59 años	66,3 (65,0 - 67,6)	66,1 (64,5 - 67,7)	93,8 (92,8 - 94,6)	95,6 (89,7 - 98,2)
60-69 años	80,5 (79,6 - 81,4)	81,3 (80,2 - 82,3)	94,4 (93,6 - 95,0)	95,5 (91,4 - 97,5)
70-79 años	84,2 (83,2 - 85,2)	86,0 (84,9 - 87,1)	93,2 (92,2 - 94,1)	94,8 (91,3 - 96,7)
80+ años	78,0 (75,8 - 79,9)	81,8 (79,5 - 83,7)	87,1 (84,9 - 89,0)	92,9 (90,4 - 94,6)

Las personas de 80 y más años muestran una efectividad de la vacunación ligeramente inferior a la observada en otros grupos de edad. Durante el mes de noviembre de 2021, la efectividad en ese grupo, excluyendo los residentes en centros de mayores, fue del 78% (IC95%: 75,8-79,9) frente a

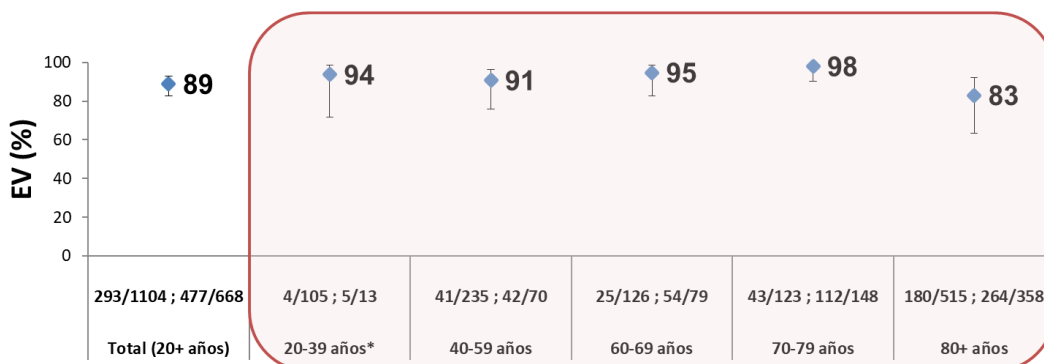
infección, 81,8% (IC95%: 79,5-83,7) frente a infección sintomática, 87,1% (IC95%: 84,9-89) frente a hospitalización y 92,9% (IC95%: 90,4-94,6) frente a fallecimiento, cifras ligeramente inferiores, sobre todo frente a infección, que las mostradas en el anterior informe. Se observa un incremento de la efectividad en el mes de noviembre y hasta el 5 de diciembre, posiblemente relacionado con la administración de dosis de recuerdo en los mayores de 80 años. La efectividad de la vacunación para el grupo de 70-79 años fue de 84,2%, 86%, 93,2% y 94,8% frente a infección, infección sintomática, hospitalización y fallecimiento, respectivamente. Para el grupo de 18-49 años fue de 32%, 30%, 86% y 70%, los menores valores de EV de todos los grupos estudiados.

4.2.2 Efectividad de la vacunación frente a hospitalización por COVID-19, por grupo de edad, basada en la vigilancia centinela de IRAG

Se seleccionaron los pacientes hospitalizados con IRAG notificados al sistema centinela de vigilancia de IRAG durante la temporada 2020/21, ingresados en martes y/o miércoles, con toma de muestra entre el 27 de diciembre del 2020 y el 3 de octubre de 2021. En este periodo, se notificaron en total 4932 pacientes con IRAG a los que se tomó muestra respiratoria, seleccionando aquellos que cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron en los análisis 1772 IRAG; 1104 casos confirmados de COVID-19 y 668 controles negativos a SARS-CoV-2.

Se ha estimado la efectividad de la vacunación completa, con cualquier tipo de vacuna, global y por grupo de edad para prevenir hospitalización con COVID-19 confirmado.

Figura 3. Efectividad de la vacunación completa para prevenir hospitalización por COVID-19 en pacientes con IRAG



casos vacunados/casos totales; controles vacunados/ controles totales

EV ajustada por edad, sexo, hospital, fecha de toma de muestra, presencia de enfermedad crónica

*EV sin ajustar

Se observa una buena protección de las vacunas frente a hospitalización por COVID-19 en pacientes con IRAG, para todas las edades. La EV es superior al 90% en los menores de 80 años y baja ligeramente en la población de 80 y más años, pero se mantiene elevada (83%).

4.3 Efectividad según tiempo transcurrido desde la vacunación

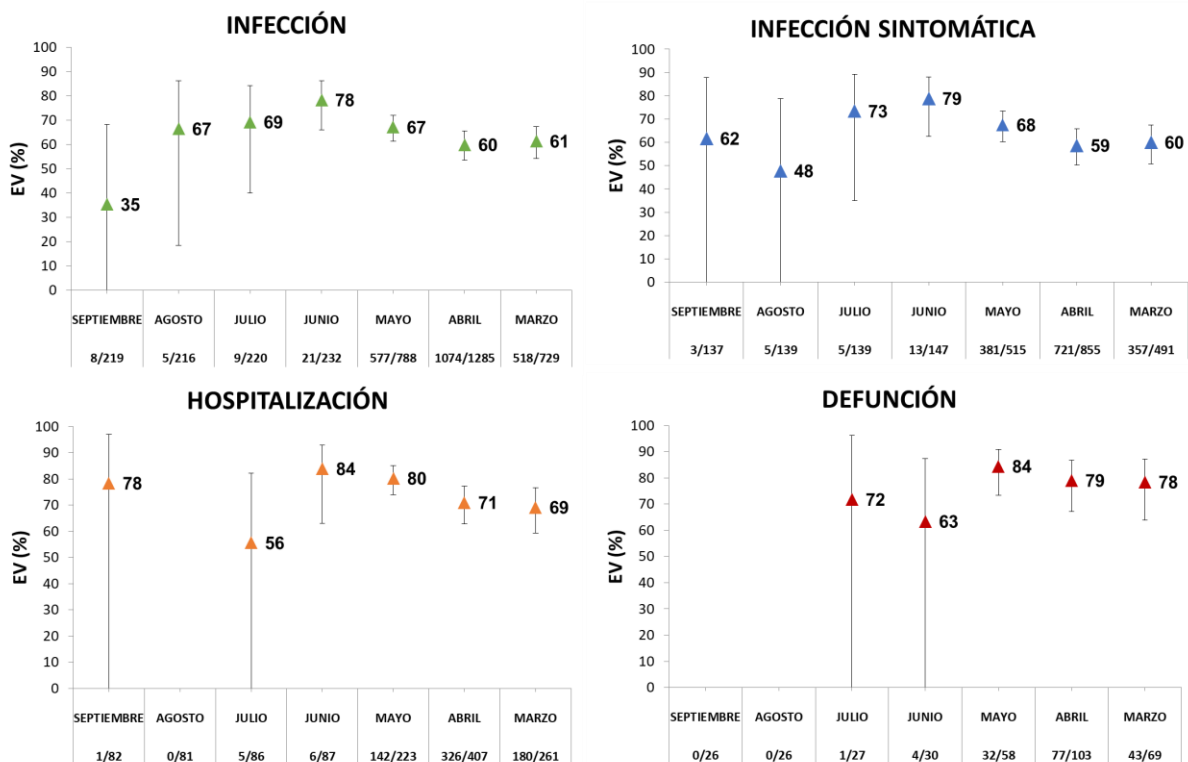
4.3.1 Resultados por el método de screening

Para cada grupo de edad se incluyeron casos que iniciaron la infección entre el 1 y el 31 de octubre de 2021 y que se habían vacunado en los meses previos. Así, se comparó la proporción de casos de cada grupo de edad estudiado con inicio de síntomas en octubre, que se vacunaron en cada mes, con la proporción de la población control de referencia de cada grupo de edad vacunada en los diferentes meses. En estos análisis se excluyeron las personas internas en residencias de mayores.

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 de 2021, completándose a lo largo de marzo, y fundamentalmente se administraron vacunas de ARNm. En este grupo de población, se aprecia cierta bajada progresiva de la EV frente a infección, infección sintomática y hospitalización por COVID-19 en aquellas personas vacunadas en los primeros meses (marzo, abril y mayo) respecto a las vacunadas en junio, las que muestran mayor efectividad. La efectividad de la vacunación estimada para los meses recientes (julio, agosto y septiembre) presenta intervalos de confianza muy amplios, ya que muy pocas personas de 80 y más años se vacunaron en esos meses y es posible que correspondan a personas con características diferentes. Por ello, no se debe interpretar el valor puntual de la EV frente a ningún evento en estos meses (Figura 4). El número de fallecimientos fue muy bajo en los meses entre junio y septiembre, impidiendo una estimación aceptable de la EV.

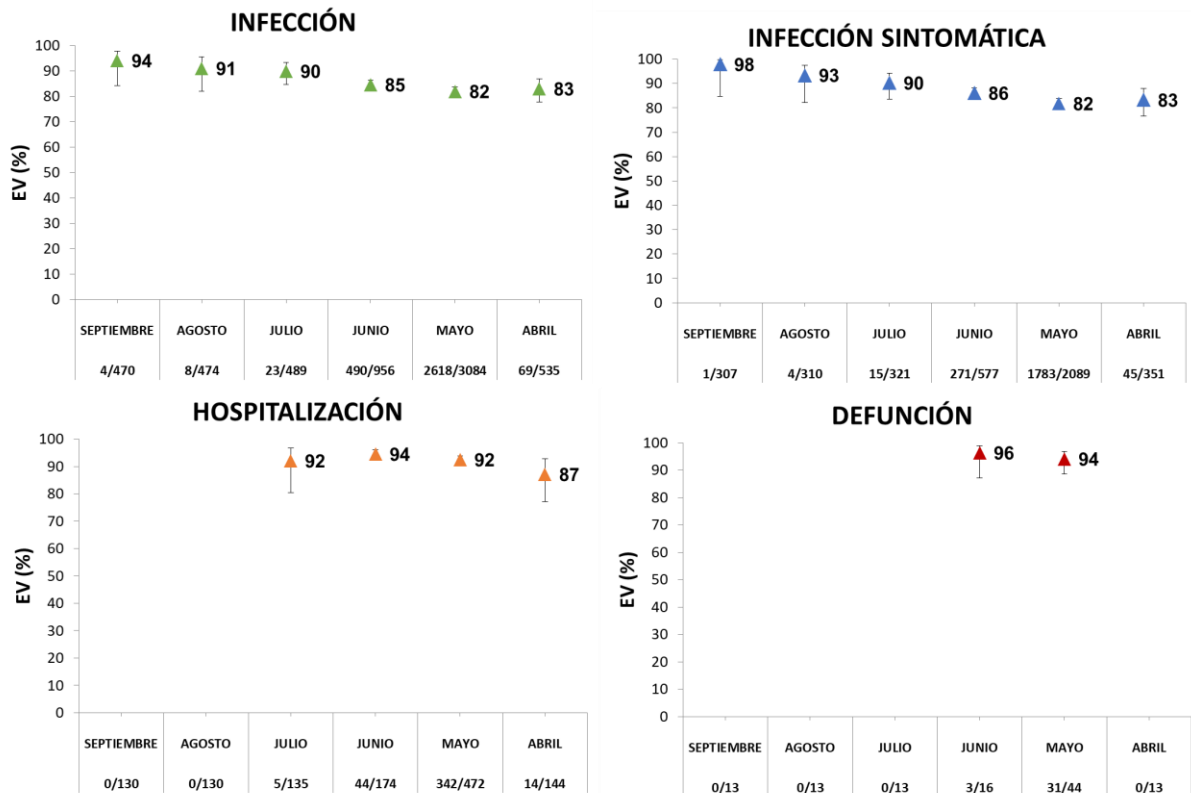
Figura 4. Efectividad de la vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, por mes de vacunación, en casos COVID-19 de 80 y más años, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021.



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 de 2021, alcanzando la vacunación completa a lo largo de mayo, la mayoría con vacunas de ARNm. Se observa una disminución progresiva de la protección frente a infección e infección sintomática en las personas vacunadas en abril, mayo y junio, respecto a las vacunadas en julio, agosto y septiembre, si bien los valores de EV siguen siendo elevados (83%) (Figura 5). La EV frente a hospitalización experimenta un descenso desde valores de $\geq 92\%$ en los vacunados entre julio y mayo, a 87% en los vacunados en abril. La protección frente a defunción se mantiene en valores altos en los vacunados en junio y mayo ($\geq 94\%$). 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 vacunación frente a infección y eventos de mayor gravedad.

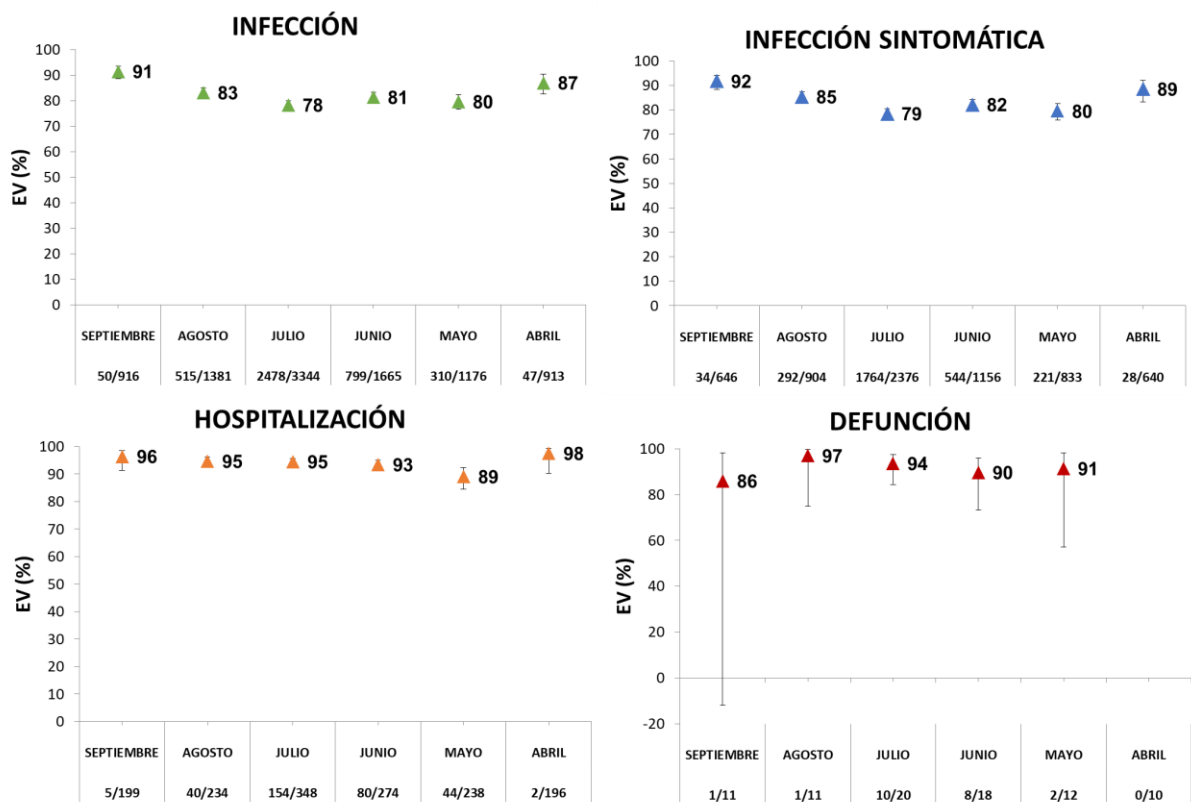
Figura 5. Efectividad de la vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, por mes de vacunación, en casos COVID-19 de 70-79 años y más, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021.



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 de 2021 y la mayor parte recibió vacuna de AstraZeneca, por lo que las segundas dosis se administraron en su mayoría durante los meses de junio y julio (12 semanas después de la primera dosis). En este grupo de edad la EV frente a infección y frente a infección sintomática es ligeramente inferior en los vacunados en julio (mes en el que la mayoría de este grupo de edad completó su pauta de vacunación con AstraZeneca), respecto a los vacunados más recientemente. Sin embargo, se observan valores de EV algo superiores en las personas vacunadas en los meses de abril a junio, cuando este grupo de edad pudo recibir otras vacunas por pertenecer a colectivos prioritarios de vacunación. La protección frente a hospitalización y defunción se mantiene elevada por encima del 90% (Figura 6).

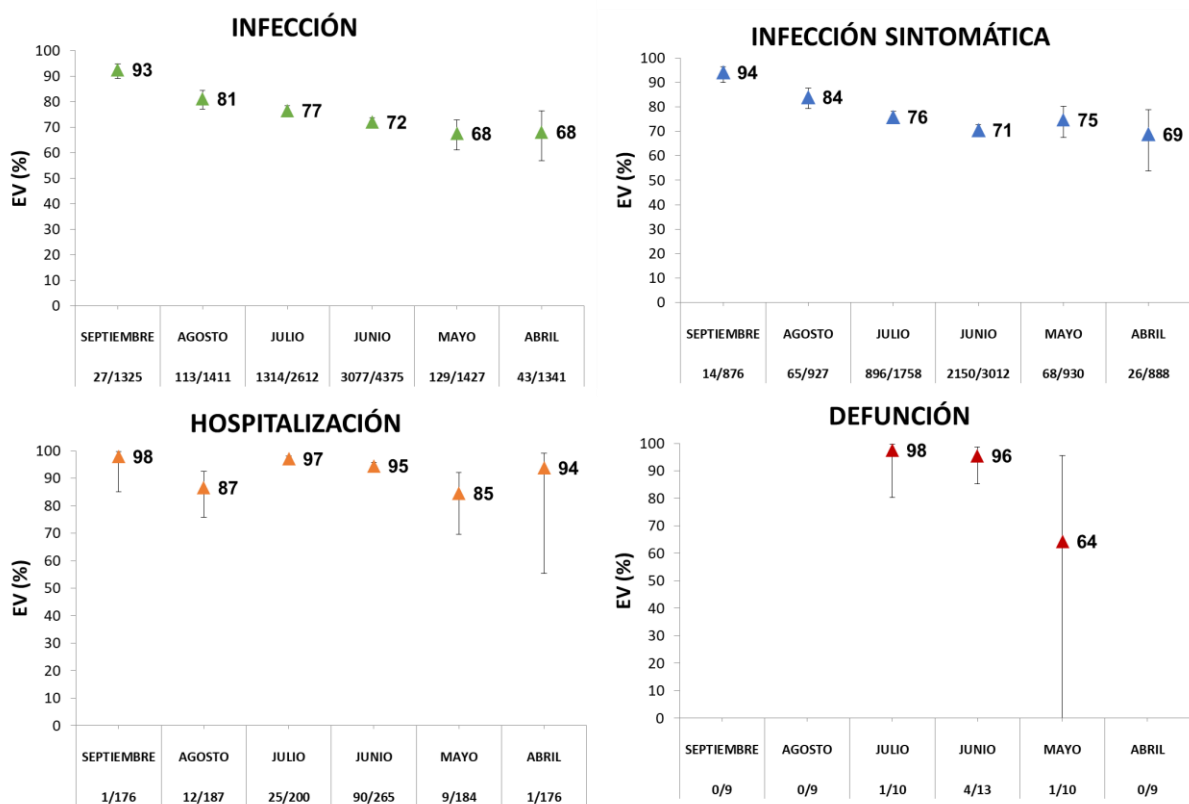
Figura 6. Efectividad de vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 60-69 y más años, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021.



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 de 2021, alcanzándose la vacunación completa a lo largo de junio y primeros de julio. En este grupo de edad 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 disminuye progresivamente en las personas vacunadas con el tiempo, hasta el 68-69% en los vacunados en el mes de abril. Como sucede en las personas de 60-69 años, la protección frente a eventos más graves es mayor y más estable en el tiempo que frente a infección e infección sintomática, aunque las estimaciones son poco precisas por el escaso número de casos vacunados en mayo y abril (Figura 7).

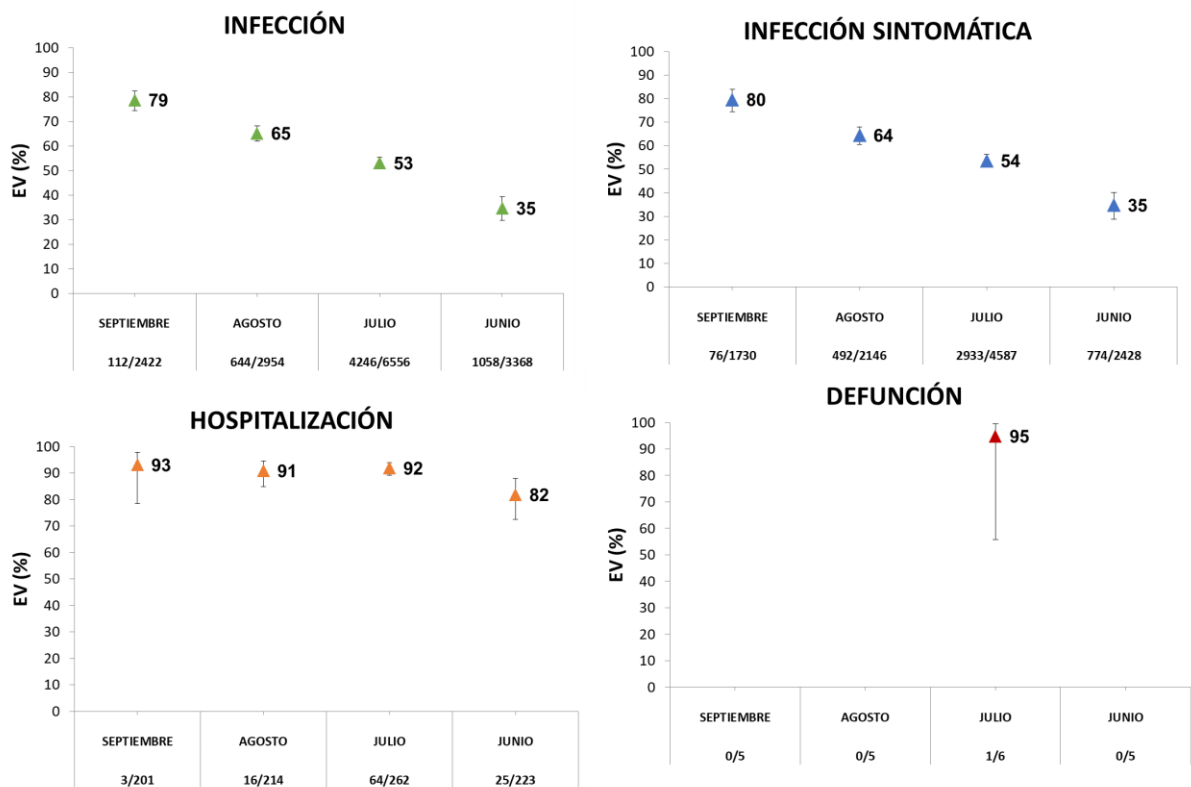
Figura 7. Efectividad de vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 50-59 y más años, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021.



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 de 2021. La EV frente a infección y frente a infección sintomática disminuye progresivamente en las personas vacunadas con el tiempo, hasta el 35% en los vacunados en el mes de junio. Frente a hospitalización la EV es en general superior y más estable en el tiempo. Frente a defunción, al haber sólo un fallecido, vacunado en el mes de julio, no se ha podido calcular la EV según el mes de la vacunación (Figura 8).

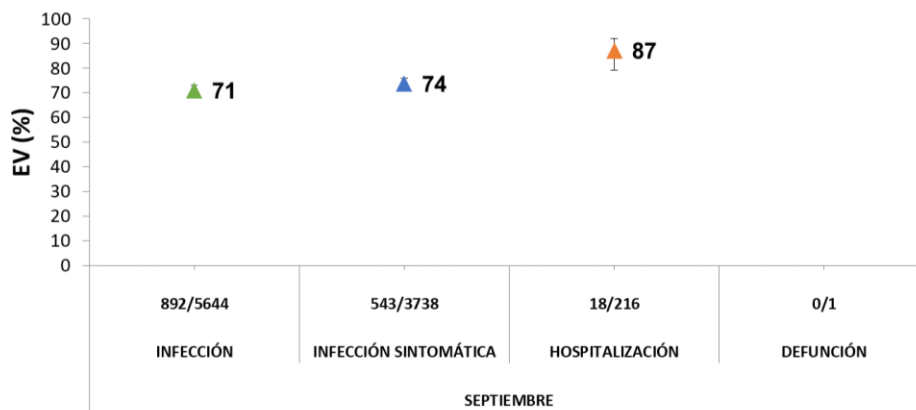
Figura 8. Efectividad de vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, por tiempo desde la vacunación, en casos COVID-19 de 40-49 años y más, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021.



4.3.1.6 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 19-39 años

La vacunación masiva en el grupo de 19-39 años se inició entre los meses de julio y agosto de 2021. En los casos que iniciaron síntomas en octubre y se vacunaron en septiembre, se observa, como en otros grupos de edad, una mejor protección frente a hospitalización (87%) que frente a infección e infección sintomática (71- 74%). La EV frente a infección y hospitalización es, además, inferior a la observada en otros grupos de edad con vacunación en septiembre. Ha habido sólo un caso fallecido en este grupo de edad, y no estaba vacunado (Figura 9).

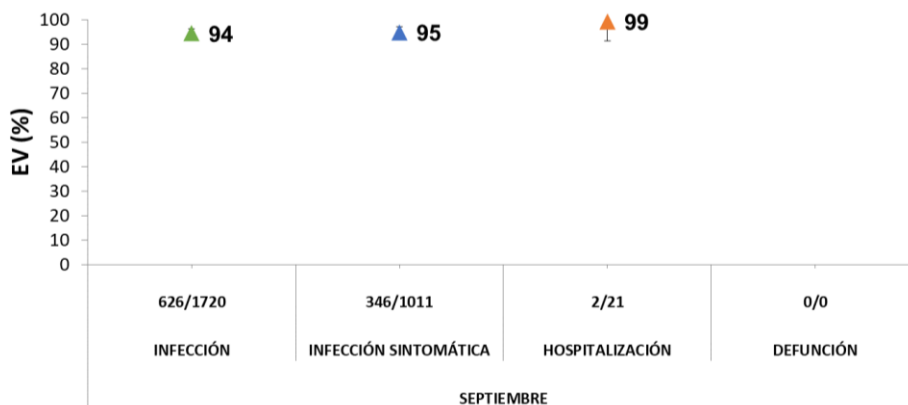
Figura 9. Efectividad de la vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, en casos COVID-19 de 19-39 años y más, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021 y vacunados en el mes de septiembre.



4.3.1.7 EV según el tiempo desde la vacunación en personas de 12-18 años

La vacunación masiva en el grupo de 12-18 años se inició a en agosto de 2021. En los casos que iniciaron síntomas en octubre y se vacunaron en septiembre se observa una elevada EV, por encima del 94%, tanto frente a infección e infección sintomática como frente a hospitalización, superior a la observada en otros grupos de edad con ese mismo mes de vacunación. No ha habido ningún caso fallecido en este grupo de edad.

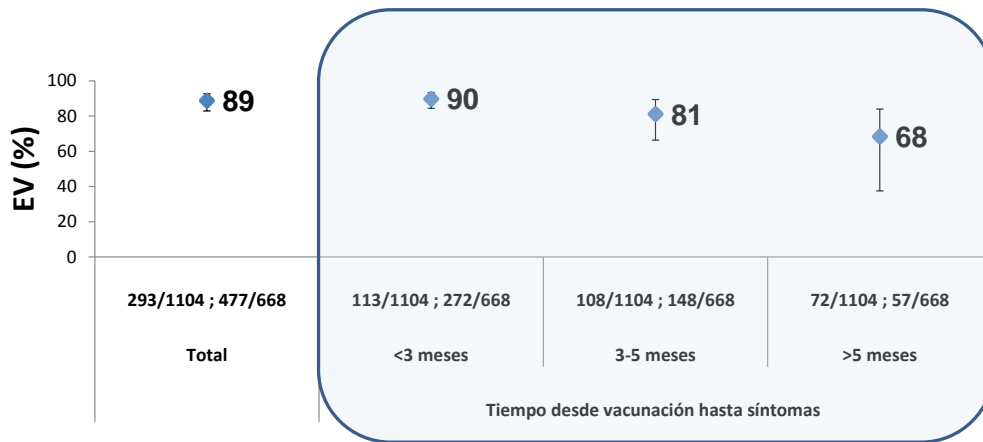
Figura 10. Efectividad de la vacunación frente a infección, infección sintomática, hospitalización y defunción, en casos COVID-19 de 12-18 años y más, con inicio de síntomas entre el 1 y el 31 de octubre de 2021 y vacunados en el mes de septiembre.



4.3.2 Resultados de los estudios basados en la vigilancia de IRAG

Se ha estimado la efectividad de la vacunación completa frente a hospitalización COVID-19 en pacientes con IRAG, para todos los tipos de vacuna, por tiempo desde la vacunación hasta el inicio de síntomas. Se establecieron tres categorías, según la distribución de días entre la última dosis y el inicio de síntomas en los 770 casos de IRAG vacunados con pauta completa: menos de 3 meses, entre 3 y 5 meses y más de 5 meses desde la vacunación. Se estimó la EV en cada una de estas categorías para todas las IRAG en personas de 20 años o más (Total), y por grupo de edad. Para aumentar el tamaño de muestra y poder obtener una estimación de EV, los dos grupos de edad más jóvenes se agruparon en uno (menores de 60 años).

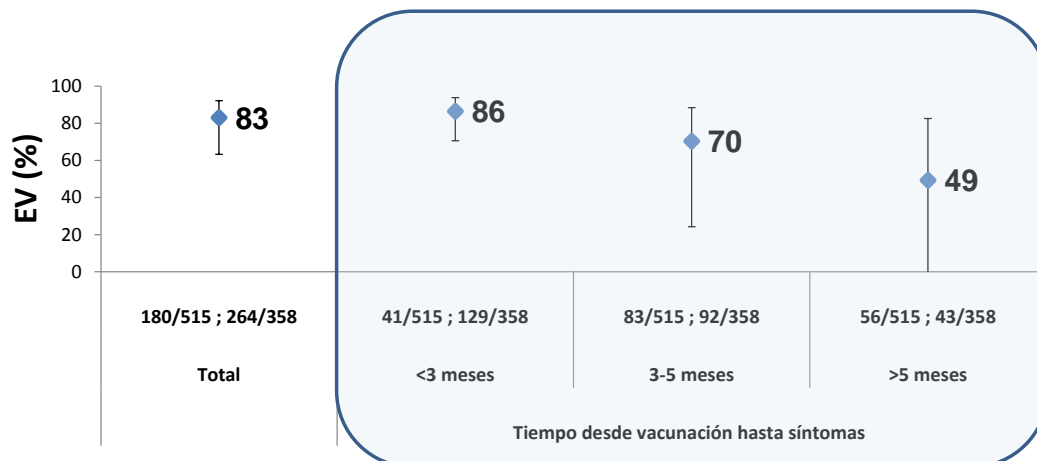
Figura 11. Efectividad de la vacunación completa para prevenir hospitalización por COVID-19 en pacientes con IRAG, según tiempo transcurrido desde la vacunación, 20 y más años de edad, con todas las vacunas.



casos vacunados/casos totales; controles vacunados/ controles totales

EV ajustada por edad, sexo, hospital, fecha de toma de muestra, presencia de enfermedad crónica

Figura 12. Efectividad de la vacunación completa para prevenir hospitalización por COVID-19 en pacientes con IRAG, según tiempo transcurrido desde la vacunación, 80 y más años, todas las vacunas.



casos vacunados/casos totales; controles vacunados/ controles totales

EV ajustada por edad, sexo, hospital, fecha de toma de muestra, presencia de enfermedad crónica

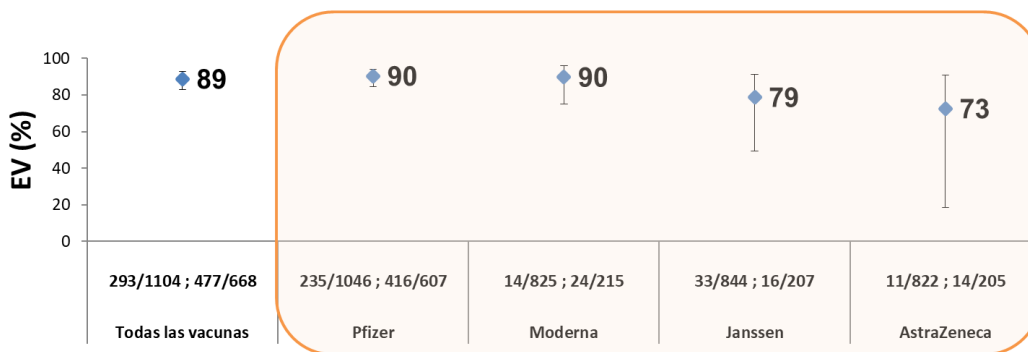
Se aprecia una bajada progresiva de la EV en los pacientes hospitalizados con 3-5 meses (81%) y más de 5 meses desde la vacunación (68%), lo que es compatible con cierta pérdida de efectividad con el tiempo en el grupo de 80 y más años (Figuras 11 y 12). Cuando el análisis se restringe a vacuna de Pfizer, la disminución de la EV con el tiempo desde la vacunación sólo se observa en el grupo de 80 y más años (resultados no presentados en este informe).

4.4 Efectividad según el tipo de vacuna recibida

4.4.1 Resultados de efectividad por tipo de vacuna basados en la vigilancia de IRAG

Se ha estimado la efectividad de la vacunación completa, para todos los pacientes con IRAG de 20 y más años de edad, por tipo de vacuna (Pfizer, Moderna, Janssen y AstraZeneca) y para todas las vacunas. En todas las vacunas se incluyen también 5 personas vacunadas con Curevac, y 2 vacunadas con pautas heterólogas Pfizer/Moderna y Pfizer/AZ (Figura 13). No ha sido posible desagregar por edad para cada tipo de vacuna, únicamente para la vacuna Pfizer, la más administrada en España, observándose unos resultados similares a los obtenidos por edad para todas las vacunas (resultados no presentados en este informe).

Figura 13. Efectividad por tipo de vacuna para prevenir hospitalización por COVID-19 en pacientes con IRAG



casos vacunados/casos totales; controles vacunados/ controles totales

EV ajustada por edad, sexo, hospital, fecha de toma de muestra, presencia de enfermedad crónica

Para todas las edades, las vacunas ARNm (Pfizer y Moderna) presentan una EV frente a hospitalización COVID-19 más alta (90%), que las vacunas de vector vírico Janssen (79%) y AstraZeneca (73%).

4.4.2 Incidencia por tipo de vacuna según los casos notificados a SiViES

La vacunación sigue suponiendo un importante impacto en la disminución de la incidencia acumulada (IA) como se puede observar en la Figura 14 y Tabla 5. La IA en la quinta onda epidémica, durante los meses de julio y agosto de 2021, fue máxima en personas no vacunadas, seguida de las vacunadas con Janssen y las vacunadas con AstraZeneca. En estos grupos se ha venido incrementando la incidencia desde el mes de noviembre, excepto en los vacunados con Janssen en los que el incremento se ha frenado, posiblemente por la administración de una dosis de recuerdo con vacuna de ARNm en dicho grupo. Las personas vacunadas con Pfizer, Moderna y pauta heteróloga de AstraZeneca y vacuna ARNm han mostrado la menor incidencia en todo el periodo, lo que es concordante con los resultados de efectividad estimados en el sistema centinela de IRAG (apartado 4.3.2)

Figura 14. Incidencia acumulada en 7 días por 100.000 en personas completamente vacunadas con distintos tipos de vacunas y personas no vacunadas, en las CCAA incluidas en el análisis, excluyendo personas residentes en centros de mayores. Población a partir de 12 años.

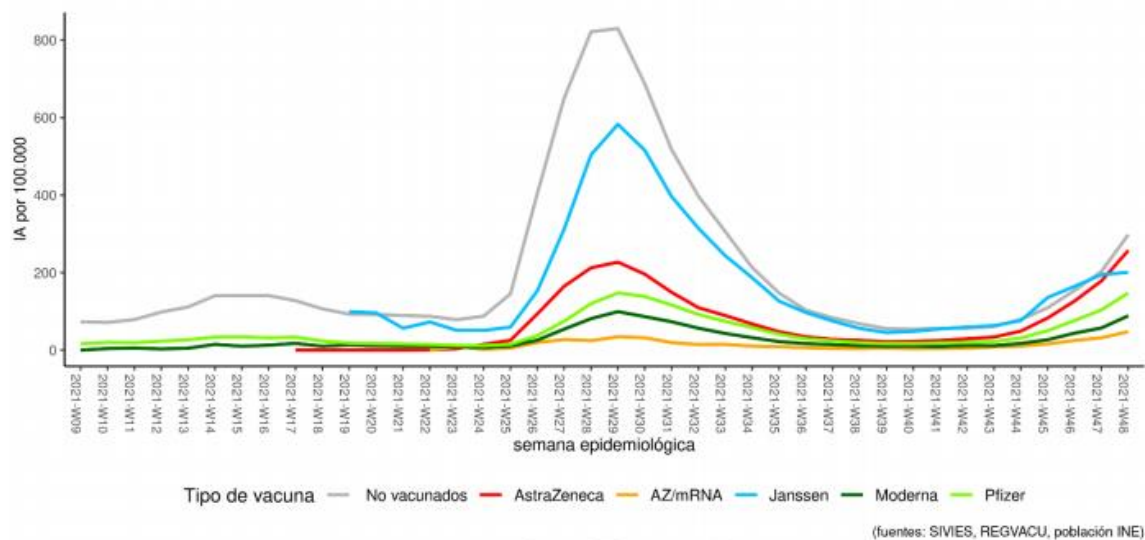


Tabla 5. Incidencia acumulada en 7 días por 100.000 en personas completamente vacunadas con distintos tipos de vacunas y personas no vacunadas, excluyendo personas residentes en centros de mayores, en las CCAA incluidas en el análisis, correspondientes a las últimas 8 semanas epidemiológicas. Población a partir de 12 años.

Semana epidemiológica	Incidencia en personas que no han recibido ninguna dosis de vacuna	Incidencia en personas completamente vacunadas				
		Astra Zeneca	Astra Zeneca / mRNA	Janssen	Moderna	Pfizer
11.10 – 17.10	56,3	24,8	4,1	54,8	9,3	18,5
18.10 – 24.10	56,6	29,2	4,6	59,4	12,0	19,7
25.10 – 31.10	61,0	33,6	8,3	63,3	11,5	22,1
01.11 – 07.11	79,3	49,0	10,4	76,4	17,4	31,3
08.11 – 14.11	109,4	83,1	15,9	135,9	26,9	50,3
14.11 – 21.11	154,4	126,8	24,9	164,7	43,8	76,5
22.11 – 28.11	204,6	179,1	32,2	195,0	57,3	104,0
29.11 – 05.12	312,2	262,5	52,3	217,9	90,5	150,4
Total	126,3	98,5	19,1	121,1	33,8	59,3

5. LIMITACIONES

El método de *screening* es una aproximación pragmática a la estimación de la efectividad de la vacunación 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 la vacunación frente a 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 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.

En cuanto a los estudios de casos y controles negativos, a partir de la información de la vigilancia centinela de IRAG, su principal fortaleza es que la selección de pacientes incluidos en el estudio es sistemática y la clasificación de caso sólo depende de la confirmación virológica. Con este diseño se controla gran parte del sesgo de frecuentación de asistencia médica (*healthcare seeking behavior*), puesto que los casos y controles proceden de una misma definición de caso. Su principal limitación es el pequeño tamaño de muestra para algunos análisis y la dificultad de controlar por algunos factores de comportamiento que podrán influir en las estimaciones de EV. También la integración de la información de secuenciación genómica es susceptible de mejora con la consolidación del sistema de vigilancia.

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) 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 la vacunación, 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 la vacunación, 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-19⁶, 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. Así mismo a todos los participantes en la Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en España: Unidades de Salud Pública, Servicios de Medicina Preventiva y Laboratorios de Microbiología de los hospitales y Laboratorio de Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología. 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**⁷. 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 Farrington⁸. 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:

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

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. 1º informe. 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 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. 2º informe. 13 de octubre de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_VacunacionCOVID-19_Espana.pdf
- ⁶ 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
- ⁷ 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
- ⁸ Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22:742-6.