

Efectividad de la primera dosis de vacunas COVID-19 contra los ingresos hospitalarios en Escocia: estudio de cohorte prospectivo nacional de 5,4 millones de personas

Dr Eleftheria Vasileiou PhD, Usher Institute, The University of Edinburgh, Edinburgh, EH8 9AG, UK & colegas

Pre-impresión The Lancet, 19 de febrero, 2021

Resumen

Antecedentes. Las vacunas contra el COVID-19 de ARNm de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) han demostrado una alta eficacia contra la infección en la fase 3 de los ensayos clínicos, y ahora se utilizan en programas nacionales de vacunación en el Reino Unido y varios otros países. Existe una necesidad urgente de estudiar los efectos en el "mundo real" de estas vacunas. El objetivo de nuestro estudio fue estimar la efectividad de la primera dosis de estas vacunas COVID-19 en la prevención de los ingresos hospitalarios.

Métodos. Realizamos un estudio de cohorte prospectivo, utilizando la Base de datos de vigilancia mejorada y Evaluación Temprana de la Pandemia del COVID-19 (EAVE II), que comprende la vinculación de la vacunación, la atención primaria, las pruebas de RT-PCR, la hospitalización y los registros de mortalidad de 5,4 millones de personas en Escocia (que cubren aproximadamente el 99% de la población). Se ajustaron con un modelo de Cox dependiente del tiempo y modelos de regresión de Poisson, para estimar la efectividad contra la hospitalización relacionada con el COVID-19 (definida como 1 - Cociente de riesgo ajustado) siguiendo a la primera dosis de la vacuna.

Hallazgos. La primera dosis de la vacuna BNT162b2 se asoció con un efecto de la vacuna del 85% (Intervalo de confianza [IC] del 95%: 76 a 91) para la hospitalización relacionada con el COVID-19, a los 28-34 días post- vacunación. El efecto de la vacuna en el mismo intervalo de tiempo para la vacuna ChAdOx1 fue del 94% (IC del 95%: 73 a 99). Los resultados combinados, del efecto de las vacunas para la prevención de la hospitalización relacionada al COVID-19, fueron comparables al restringir el análisis a las personas de 80 años o más (81%; IC del 95%: 65 a 90 a los 28-34 días después de la vacunación).

Interpretación. Una sola dosis de las vacunas RNAm BNT162b2 y ChAdOx1 resultó en reducciones sustanciales en el riesgo de hospitalización relacionada al COVID-19 en Escocia.

Financiamiento. UK Research and Innovation (Medical Research Council); Research and Innovation Industrial Strategy Challenge Fund; Health Data Research UK.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed y medRxiv de estudios observacionales utilizando los términos “efecto de la vacuna COVID-19”. Encontramos una preimpresión que informó una reducción del riesgo relativo del 51% contra la infección por SARS-CoV-2, 13-24 días después de la primera dosis de la vacuna de ARNm de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Este estudio utilizó datos de un proveedor de salud obligatorio por el estado en Israel, cubriendo 503.875 personas. También encontramos un artículo de correspondencia, que informó reducciones ajustadas de la tasa de infección por SARS-CoV-2 del 30% y el 75%, respectivamente, para los períodos 1-14 y de 15 a 28 días después de la primera dosis de la vacuna BNT162b2, en una cohorte de 9.109 trabajadores de la salud, del hospital más grande de Israel.

Valor agregado de este estudio

La política del Reino Unido para el uso de vacunas contra el COVID-19 implica una oferta de una primera dosis, seguida de una segunda dosis 12 semanas después. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio del efecto de las vacunas COVID-19, contra la hospitalización para toda una nación, después de una sola dosis de vacuna. Encontramos que una sola dosis de la vacuna RNaM BNT162b2 COVID-19 se asoció con un efecto de vacuna (VE) del 85% (IC del 95%: 76 a 91) para prevenir la hospitalización por COVID-19 a 28-34 días, después de la vacunación. Una sola dosis de la vacuna ChAdOx1 se asoció con un efecto de la vacuna para prevenir la hospitalización por COVID-19 del 94% (IC del 95%: 73 a 99) a 28-34 días, después de la vacunación. Los efectos de la vacuna aumentaron con el tiempo, con un pico a los 28-34 días después de la vacunación, para ambas vacunas. Se observaron efectos de la vacuna comparables en personas ≥ 80 años para la prevención de la hospitalización por COVID-19, con un efecto de las vacunas combinado alto, del 81% (IC del 95%: 65 a 90), a los 28-34 días post-vacunación.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Proporcionamos evidencia convincente de que las dos vacunas COVID-19 que se utilizan actualmente en el programa de vacunación del Reino Unido, reducen sustancialmente el riesgo de ingreso hospitalario relacionado con COVID-19, en la población que está en mayor riesgo de resultados graves de COVID-19.

Introducción

En diciembre de 2019, hubo un brote de un nuevo coronavirus respiratorio, el SARS-CoV-2, en Wuhan, China, que luego fue declarado pandemia del COVID-19, por la Organización Mundial de la Salud (OMS). [1] A partir del 14 de febrero de 2021, se han reportado más de 108 millones de casos y 2,3 millones de muertes en más de 223 países y territorios. [1] El Reino Unido tiene una de las tasas de morbilidad y mortalidad más altas del mundo. Escocia ha informado más de 21.000 hospitalizaciones y 6.700 muertes por COVID-19. [2]

Ha habido una inversión sin precedentes en tecnología, evaluación y producción de vacunas, en respuesta a la pandemia. La autorización de las primeras vacunas COVID-19 ocurrió poco después de la publicación de los estudios iniciales de seguridad y eficacia de fase 3. [3] El Reino Unido fue uno de los primeros países para autorizar estas vacunas. [2] A partir del 18 de

febrero de 2021, la cobertura de la primera dosis de la vacuna se ha informado del 22% en Escocia, con más de 1,3 millones de vacunas administradas en toda la población escocesa, y la entrega ha sido dirigida a grupos prioritarios específicos, los que corren mayor riesgo de daño (incluidos los ancianos y los trabajadores de la salud). [2,4]

Los ensayos clínicos de las tres vacunas autorizadas actualmente en el Reino Unido (es decir, Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca y Moderna) han informado una alta eficacia de la vacuna. Para Pfizer-BioNTech (Vacuna COVID-19 ARNm BNT162b2), se informó una eficacia del 95% contra el COVID-19 confirmado por laboratorio. [5] Se encontró que la vacuna Oxford-AstraZeneca tenía un 70% de eficacia contra el COVID-19 sintomático entre los participantes seronegativos. [6] Se informó que la vacuna de Moderna (ARNm-1273) tiene una eficacia del 95% contra COVID-19 confirmado, pero no se administrará en el Reino Unido hasta la primavera de 2021 como muy pronto y, por lo tanto, no está incluida en este análisis. [7]

Se necesitan grandes estudios epidemiológicos posteriores a la licencia para complementar los hallazgos los ensayos previos a la licencia y evaluar la eficacia de estas vacunas a nivel de población en un entorno de "mundo real". [8] La política de vacunación COVID-19 del Reino Unido está en desacuerdo con la recomendación del fabricante sobre el tiempo entre la primera y la segunda dosis. Reflejando la necesidad de recopilar evidencia sobre esta política, buscamos evaluar la efectividad de las primeras dosis de las vacunas Pfizer-BioNTech y Oxford-AstraZeneca contra las admisiones hospitalarias relacionadas con el COVID-19, entre adultos, en Escocia.

Métodos

Diseño del estudio y población

Construimos una cohorte de observación prospectiva abierta, en tiempo real con nivel de cobertura nacional en Escocia utilizando un conjunto de datos único, que consta de la vinculación de vacunación, atención primaria, pruebas de laboratorio, hospitalización y datos de mortalidad (consulte la **Figura 1** en el Material complementario).

Se disponía de datos de 5,4 millones de personas en Escocia. [9] Los datos de atención primaria, derivados de 940 centros de prácticas generales en Escocia, se vincularon a los datos de laboratorio del Electronic Communication of Surveillance of Scotland (ECOSS), [9] los datos de ingreso hospitalario disponibles de la base de datos Scottish Morbidity Record (SMR) 01 y datos de Rapid Preliminary Impatient Datarápidos (RAPID, registro de internados), [10], y los datos de mortalidad disponibles en el registro de defunciones dentro de los Registros Nacionales de Escocia (NRS). [9] Los datos de vacunación estaban disponibles en las prácticas generales y de la Turas Vaccination Management Tool (TVMT), [11] que es una herramienta web para capturar las vacunas en la comunidad y crear registros de vacunación en tiempo real. Los atos de laboratorio de ECOSS incluyeron todos los resultados de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de ambos laboratorios, NHS (Pilar 1) y los laboratorios de Lighthouse Government (Pilar 2). [12]

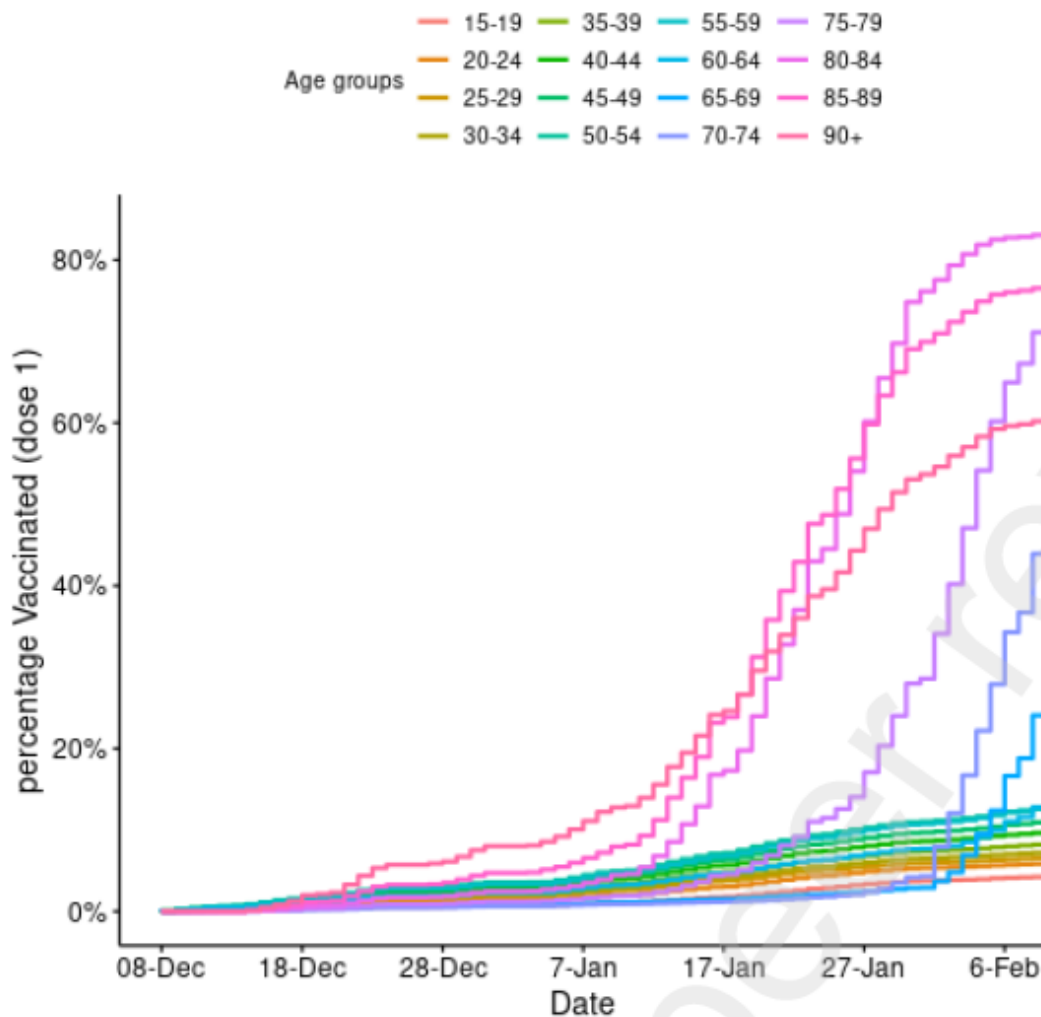


Figure 1: COVID-19 vaccine uptake by age over time

Definición de exposición

Estudiamos las primeras dosis de las vacunas de COVID-19 de ARNm de BNT162b2 (también conocido como Pfizer- BioNTech) [5] y ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222; también conocida como Oxford- AstraZeneca). [6] Un individuo se definió como expuesto si recibió una sola dosis, entre el 8 de diciembre de 2020 y el 15 de febrero de 2021, con un seguimiento máximo de tiempo censurado el 15 de febrero de 2021, como la última fecha del evento. Los grupos vacunados se estratificaron por intervalos de tiempo que incluyen 7-13, 14-20, 21-27, 28-34, 35-41 y > 42 días después de la vacunación, y por el tipo de vacuna recibida. La información sobre vacunas se extrajo de los registros del médico de cabecera, e incluyó a personas vacunadas en centros comunitarios y en la práctica general.

Definición de resultados

Evaluamos la efectividad de la vacuna frente a las admisiones hospitalarias con COVID-19 como la principal causa de ingreso, o ingreso hospitalario dentro de los 28 días posteriores a una prueba de RT-PCR positiva para la infección por SARS-CoV-2, del 8 de diciembre de 2020 al

13 de febrero de 2021. Véase la **Tabla 1** en el Material complementario para los códigos CIE-10 utilizados para la enfermedad COVID-19.

Table 1. Baseline characteristics by vaccine status (BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19)

Characteristic	Vaccinated (% of total)	Unvaccinated (% of total)	Uptake (% of total)	Uptake RR (95% CI)
Sex				
Female	697,506 (61.3)	1,583,408 (48.4)	30.6	1
Male	440,269 (38.7)	1,688,428 (51.6)	20.7	0.68
Age group (years)				
18-64	395,439 (34.8)	2,989,015 (91.4)	11.7	1
65-79	535,607 (47.1)	223,349 (6.8)	70.6	6.04
≥80	206,729 (18.2)	59,473 (1.8)	77.7	6.65
Socio-economic Status				
1 – Most deprived	191,510 (16.8)	674,542 (20.6)	22.1	1
2	220,609 (19.4)	645,735 (19.7)	25.5	1.15
3	238,986 (21.0)	634,121 (19.4)	27.4	1.24
4	240,467 (21.1)	635,293 (19.4)	27.5	1.24
5 – Least deprived	240,370 (21.1)	646,240 (19.8)	27.1	1.23
Unknown	5,833 (0.5)	35,905 (1.1)	14.0	0.63
Urban/rural score				
1 – Large urban area	353,190 (31.0)	1,237,574 (37.8)	22.2	1
2	415,063 (36.5)	1,137,322 (34.8)	26.7	1.2
3	115,015 (10.1)	288,174 (8.8)	28.5	1.28
4	66,692 (5.9)	144,696 (4.4)	31.6	1.42
5	109,712 (9.6)	282,899 (8.6)	27.9	1.26
6 – Remote rural area	72,270 (6.4)	145,699 (4.5)	33.2	1.49
Unknown	5,833 (0.5)	35,910 (1.1)	14.0	0.63
Number of comorbidities				
0	479,656 (42.2)	2,167,916 (66.3)	18.1	1
1	320,130 (28.1)	782,067 (23.9)	29.0	1.6
2	174,284 (15.3)	223,653 (6.8)	43.8	2.42
3	88,995 (7.8)	64,847 (2.0)	57.8	3.19

4	43,659 (3.8)	21,393 (0.7)	67.1	3.7
≥5	31,051 (2.7)	11,960 (0.4)	72.2	3.98
Asthma	147,942 (13.0)	411328 (12.6)	26.5	1.03
Chronic Kidney condition (Level 3)	121,584 (10.7)	39,951 (1.2)	75.3	3.15
Liver cirrhosis	9,595 (0.8)	13,744 (0.4)	41.1	1.60
Chronic neurological condition	6,395 (0.6)	11,719 (0.4)	35.3	1.37
Heart Failure	32,059 (2.8)	16,044 (0.5)	66.6	2.63
Diabetes (type 1)	5,229 (0.5)	16,193 (0.5)	24.4	0.95
Diabetes (type 2)	130,674 (11.5)	127,870 (3.9)	50.5	2.08
Dementia	30,742 (2.7)	7,069 (0.2)	81.3	3.21
Coronary Heart Disease	128,040 (11.3)	74,070 (2.3)	63.4	2.64
Smoking Status				
Ex-smoker	240,969 (21.2)	328,066 (10.0)	42.3	1.61
Smoker	259,727 (22.8)	648,129 (19.8)	28.6	1.09
Non-smoker	439,324 (38.6)	1,238,432 (37.9)	26.2	1
Unknown	133,650 (11.7)	697,620 (21.3)	16.1	0.51
Blood pressure level (systolic/diastolic)				
Very high (>160/100mmHg)	32,924 (2.9)	51,200 (1.6)	39.1	1.25
High (141-160/91-100 mmHg)	151,030 (13.3)	247,750 (7.6)	37.9	1.21
Normal (110-140/65-90 mmHg)	735,389 (64.6)	1,616,986 (49.4)	31.3	1
Low (<110/65 mmHg)	11,142 (1.0)	42,537 (1.3)	20.8	0.66
Unknown	133,650 (11.7)	697,620 (21.3)	16.1	0.51

Características de los pacientes y factores de confusión

En la línea de base de nuestra cohorte (8 de diciembre de 2020), se determinaron una serie de características de la población, que potencialmente podrían confundir la asociación entre la vacunación contra el COVID-19 y los resultados de interés se determinaron. Estos incluyeron

edad, sexo, nivel socioeconómico (NSE) medidos por quintiles del Scottish Index of Multiple Deprivation (SIMD) (1 se refiere a los más desfavorecidos y 5 se refiere a los menos desfavorecidos), [9] asentamiento residencial medido por lo urbano / rural, clasificación de 6 veces (1 se refiere a grandes áreas urbanas y 6 se refiere a pequeñas áreas rurales remotas), [9] y el número y tipos de comorbilidades comúnmente asociadas con la enfermedad COVID-19. [9]

Análisis estadístico

Los análisis primarios incluyeron estimaciones incluyeron el efecto de la vacuna para el estado de vacunación en general y para cada tipo vacuna. El análisis secundario incluyó estimaciones del efecto de la vacuna para el estado general de vacunación, estratificados por grupo etario (18-64, 65-79 y > 80 años).

Las características basales en los grupos vacunados y no vacunados se describieron utilizando proporciones y razones de riesgo (RR). Evaluamos el efecto de una dosis de cualquiera de las vacunas contra las admisiones hospitalarias relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 confirmadas por laboratorio, o diagnóstico clínico de COVID-19 al ingreso. Se utilizaron modelos de regresión de Poisson, ajustando un desplazamiento que representa el tiempo en riesgo, y de Cox dependientes del tiempo (teniendo en cuenta el tiempo en riesgo) para derivar los RR, los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para la prevención de hospitalización por COVID-19, donde el HR se derivó del coeficiente del estado de la vacuna en el modelo.

Los modelos de Cox incluían los términos de spline para la edad y el número de pruebas de RT-PCR antes de la vacunación (un marcador para los trabajadores de la salud, los asistentes sociales y los residentes de hogares de ancianos que habían repetido las pruebas). Se realizaron ajustes adicionales por sexo, nivel socioeconómico y condiciones médicas subyacentes del riesgo de la enfermedad por COVID-19, con los grupos de vacunación que representan una covariable dependiente del tiempo.

Los intervalos de tiempo del calendario por semana se incluyeron como variables de estratificación. Se utilizó Regresión de Poisson para el ajuste completo y la ponderación de la propensión. Esto utilizó grupos de edad en intervalos de 5 años, y ajustes para las siguientes condiciones clínicas, todas las cuales están asociadas con un mayor riesgo de hospitalización: diabetes tipo 1 y tipo 2, presión arterial alta y baja, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), demencia, accidente cerebrovascular, trastornos del aprendizaje, fracturas, afecciones neurológicas, insuficiencia cardíaca crónica, asma, cáncer de sangre, cirrosis hepática, tromboembolismo venoso (TEV), enfermedad de los vasos periféricos, fibrilación auricular, hipertensión pulmonar, enfermedad de Parkinson, enfermedades pulmonares raras, artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES).

El análisis se repitió mediante regresión de Poisson, con grupos de edad y los grupos de prueba. Se presentan los resultados de la regresión de Poisson. Los resultados del modelo estadístico se derivan de un subconjunto de los datos, seleccionando aquellos sin el evento para cada evento, y realizando una regresión de ponderación. Los pesos reflejan dos aspectos. Primero, los pesos de la muestra se utilizaron para corregir, porque el tamaño de la población de médicos de cabecera registrados es mayor que la población de Escocia. Estos pesos se obtuvieron haciendo coincidir los números de edad y sexo en los datos de GP con los datos de la población escocesa. En segundo lugar, los pesos reflejaron la frecuencia de muestreo de los controles.

Los modelos se ajustaron a un conjunto de datos con todos los eventos y una muestra aleatoria, sin reemplazo, de 100 individuos por evento con pesos de muestra calculados para representar la fracción de muestreo. Un modelo de propensión a la vacunación fue desarrollado utilizando un modelo de regresión logística que incluye términos para grupo de edad, SES, sexo, número de pruebas de PCR anteriores y número de grupos de riesgo clínico. Un ajuste final se incluyó usando ponderación de propensión inversa.

Los individuos que previamente habían dado positivo (por RT-PCR) para la infección por SARS-CoV-2 antes del 8 de diciembre de 2020, fueron excluidos de este análisis. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, con un nivel de significancia del 5%.

Se utilizó el software estadístico R (Versión 3.6.1) para realizar todos los análisis estadísticos. [13]

Ética y permisos

Las aprobaciones se obtuvieron del Comité Nacional de Servicio de Ética en Investigación, de Escocia Sudeste 02 (número de referencia: 12 / SS / 0201) y del Panel de Beneficio Público y Privacidad para la Salud y Asistencia Social (número de referencia: 1920-0279).

Reporte

Elaboramos un protocolo de análisis detallado antes de realizar el análisis final. Seguimos las recomendaciones de STROBE para estudios observacionales [14] y la check-list de Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data (RECORD) [15] para guiar la transparencia del reporte de esta cohorte de estudio (ver **Tablas 2 y 3** en Material suplementario). Haremos que nuestro código de análisis esté disponible en GitHub en el momento de la publicación.

Papel de la fuente de financiación

Los patrocinadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de los datos, o la redacción de este informe.

Table 2. COVID-19 hospitalisation and days post-vaccination for both BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 and by vaccine type

Vaccination status	Person years	Number of events	Age-adjusted Hazard Ratios (95% CI)*	Full-adjusted Hazard Ratios (95% CI)**	Full and inverse propensity adjusted Hazard Ratios (95% CI)***	Vaccine effect (95% CI)
Vaccinated overall						
Unvaccinated	787518	7472	1	1	1	NA
Vaccine dose 1 (7-13 days)	13487	212	0.73 (0.64 to 0.84)	0.74 (0.64 to 0.86)	0.53 (0.47 to 0.61)	47% (39 to 53)
Vaccine dose 1 (14-20 days)	9191	120	0.61 (0.5 to 0.73)	0.63 (0.52 to 0.76)	0.4 (0.34 to 0.48)	60% (52 to 66)
Vaccine dose 1 (21-27 days)	6343	52	0.43 (0.33 to 0.56)	0.44 (0.33 to 0.58)	0.3 (0.23 to 0.38)	70% (62 to 77)
Vaccine dose 1 (28-34 days)	3867	20	0.34 (0.22 to 0.52)	0.31 (0.2 to 0.48)	0.16 (0.1 to 0.26)	84% (74 to 90)
Vaccine dose 1 (35-41 days)	2326	17	0.6 (0.38 to 0.97)	0.46 (0.28 to 0.76)	0.39 (0.26 to 0.58)	61% (42 to 74)
Vaccine dose 1 (42+ days)	3843	21	0.52 (0.34 to 0.81)	0.51 (0.33 to 0.79)	0.42 (0.3 to 0.61)	58% (39 to 70)
BNT162b2 or Pfizer-BioNTech						
Unvaccinated	708129	6690	1	1	1	NA
Vaccine dose 1 (7-13 days)	7766	104	0.71 (0.58 to 0.86)	0.56 (0.46 to 0.68)	0.62 (0.53 to 0.72)	38% (28 to 47)
Vaccine dose 1 (14-20 days)	5758	60	0.61 (0.47 to 0.78)	0.42 (0.32 to 0.55)	0.4 (0.32 to 0.5)	60% (50 to 68)
Vaccine dose 1 (21-27 days)	4688	34	0.43 (0.31 to 0.6)	0.29 (0.21 to 0.41)	0.28 (0.21 to 0.38)	72% (62 to 79)
Vaccine dose 1 (28-34 days)	3346	18	0.33 (0.21 to 0.53)	0.22 (0.14 to 0.35)	0.15 (0.09 to 0.24)	85% (76 to 91)
Vaccine dose 1 (35-41 days)	2275	17	0.46 (0.28 to 0.73)	0.29 (0.18 to 0.48)	0.32 (0.21 to 0.47)	68% (53 to 79)
Vaccine dose 1 (42+ days)	3842	21	0.38 (0.25 to 0.58)	0.32 (0.21 to 0.51)	0.36 (0.25 to 0.51)	64% (49 to 75)
ChAdOx1nCoV-19 or Oxford-AstraZeneca						
Unvaccinated	700859	7090	1	1	1	NA
Vaccine dose 1 (7-13 days)	5721	108	0.49 (0.41 to 0.6)	0.51 (0.42 to 0.62)	0.3 (0.24 to 0.37)	70% (63 to 76)
Vaccine dose 1 (14-20 days)	3433	60	0.4 (0.31 to 0.52)	0.46 (0.35 to 0.6)	0.26 (0.19 to 0.34)	74% (66 to 81)

Vaccine dose 1 (21-27 days)	1655	18	0.24 (0.15 to 0.38)	0.29 (0.18 to 0.47)	0.16 (0.1 to 0.28)	84% (72 to 90)
Vaccine dose 1 (28-34 days)	521	2	0.08 (0.02 to 0.33)	0.1 (0.03 to 0.41)	0.06 (0.01 to 0.27)	94% (73 to 99)
Vaccine dose 1 (35-41 days)	51	0	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NA
Vaccine dose 1 (42+ days)	1	0	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NA

NA=not applicable

*Adjusted for: age

**Adjusted for: time (in weeks), age, sex, SIMD, number of RT-PCR tests prior to vaccination and number of underlying medical conditions.

***Adjusted for: time (in weeks), age, sex, SIMD, number of RT-PCR tests prior to vaccination and number of underlying medical conditions and inverse propensity of being vaccinated

Omitting individuals who had previously tested positive

Table 3. COVID-19 hospitalisation by age group and days post-vaccination (BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19)

Age group	Vaccination status	Person years	Number of events	Age-adjusted Hazard Ratios (95% CI)*	Full-adjusted Hazard Ratios (95% CI)**	Full and inverse propensity adjusted Hazard Ratios (95% CI)***	Vaccine effect (95% CI)
18-64 years	Unvaccinated	609892	3202	1	1	1	NA
	Vaccine dose 1 (7-13 days)	5467	46	1.4 (1.04 to 1.87)	1.27 (0.94 to 1.71)	1.36 (1.14 to 1.63)	-36% (-63 to -14)
	Vaccine dose 1 (14-20 days)	4805	21	0.74 (0.48 to 1.14)	0.7 (0.45 to 1.08)	0.67 (0.51 to 0.88)	33% (12 to 49)
	Vaccine dose 1 (21-27 days)	3933	9	0.39 (0.2 to 0.74)	0.36 (0.18 to 0.71)	0.44 (0.31 to 0.64)	56% (36 to 69)
	Vaccine dose 1 (28-34 days)	2824	3	0.18 (0.06 to 0.56)	0.17 (0.05 to 0.54)	0.15 (0.07 to 0.32)	85% (68 to 93)
	Vaccine dose 1 (35-41 days)	1894	6	0.53 (0.24 to 1.19)	0.48 (0.21 to 1.11)	0.57 (0.35 to 0.93)	43% (7 to 65)
	Vaccine dose 1 (42+ days)	3291	8	0.41 (0.21 to 0.83)	0.45 (0.22 to 0.94)	0.49 (0.31 to 0.77)	51% (23 to 69)
65-79 years	Unvaccinated	137190	2409	1	1	1	NA
	Vaccine dose 1 (7-13 days)	4230	51	0.59 (0.44 to 0.77)	0.84 (0.63 to 1.13)	0.38 (0.28 to 0.53)	62% (47 to 72)
	Vaccine dose 1 (14-20 days)	1199	20	0.74 (0.48 to 1.16)	0.86 (0.55 to 1.35)	0.41 (0.24 to 0.68)	59% (32 to 76)
	Vaccine dose 1 (21-27 days)	504	7	0.65 (0.31 to 1.36)	0.56 (0.26 to 1.21)	0.29 (0.12 to 0.69)	71% (31 to 88)
	Vaccine dose 1 (28-34 days)	248	3	0.61 (0.2 to 1.9)	0.44 (0.14 to 1.36)	0.21 (0.05 to 0.83)	79% (17 to 95)
	Vaccine dose 1 (35-41 days)	145	4	1.5 (0.56 to 4.01)	0.82 (0.29 to 2.31)	0.44 (0.14 to 1.46)	56% (-46 to 86)

	Vaccine dose 1 (42+ days)	213	7	1.82 (0.87 to 3.82)	1.44 (0.67 to 3.07)	0.92 (0.41 to 2.05)	8% (-105 to 59)
>80 years	Unvaccinated	40436	1861	1	1	1	NA
	Vaccine dose 1 (7-13 days)	3789	115	0.67 (0.56 to 0.81)	0.68 (0.55 to 0.83)	0.33 (0.26 to 0.41)	67% (59 to 74)
	Vaccine dose 1 (14-20 days)	3188	79	0.55 (0.44 to 0.69)	0.65 (0.51 to 0.84)	0.33 (0.25 to 0.43)	67% (57 to 75)
	Vaccine dose 1 (21-27 days)	1906	36	0.41 (0.29 to 0.57)	0.5 (0.35 to 0.72)	0.25 (0.17 to 0.37)	75% (63 to 83)
	Vaccine dose 1 (28-34 days)	795	14	0.37 (0.22 to 0.62)	0.39 (0.23 to 0.68)	0.19 (0.1 to 0.35)	81% (65 to 90)
	Vaccine dose 1 (35-41 days)	288	7	0.49 (0.23 to 1.03)	0.41 (0.19 to 0.87)	0.23 (0.1 to 0.52)	77% (48 to 90)
	Vaccine dose 1 (42+ days)	339	6	0.36 (0.16 to 0.79)	0.37 (0.16 to 0.85)	0.2 (0.08 to 0.51)	80% (49 to 92)
NA=not applicable *Adjusted for: age **Adjusted for: time (in weeks), age, sex, SIMD, number of RT-PCR tests prior to vaccination and number of underlying medical conditions. ***Adjusted for: time (in weeks), age, sex, SIMD, number of RT-PCR tests prior to vaccination and number of underlying medical conditions and inverse propensity of being vaccinated Omitting individuals who had previously tested positive							

Resultados

Captación de vacunas por características basales

Entre el 8 de diciembre de 2020 y el 15 de febrero de 2021, 1.137.775 (35%) pacientes fueron vacunados en nuestro estudio. Se observó una rápida aceptación de las vacunas de ARNm de BNT162b2 y la vacuna de ChAdOx1 durante período de estudio (**Figura 1** y **Tabla 1**), con el mayor aumento entre el primer grupo blanco prioritario, el de edad ≥ 80 años. Para la vacuna de ARNm BNT162b2, se encontró una alta tasa de aceptación en pacientes <65 años, mientras que para la vacuna ChAdOx1, se encontró una mayor aceptación de la vacuna en pacientes > 80 años (**Figura 2**). Los subgrupos con mayor consumo de vacuna para ambas vacunas combinados eran mujeres (30,6%), el segundo quintil menos desfavorecido de SIMD (27,5%), viviendo en áreas rurales remotas (33,2%), aquellos con cinco o más comorbilidades (72,2%), exfumadores (42,3%) y aquellos con presión arterial muy elevada (39,1%) (**tabla 1**).

Figure 1: COVID-19 vaccine uptake by age over time

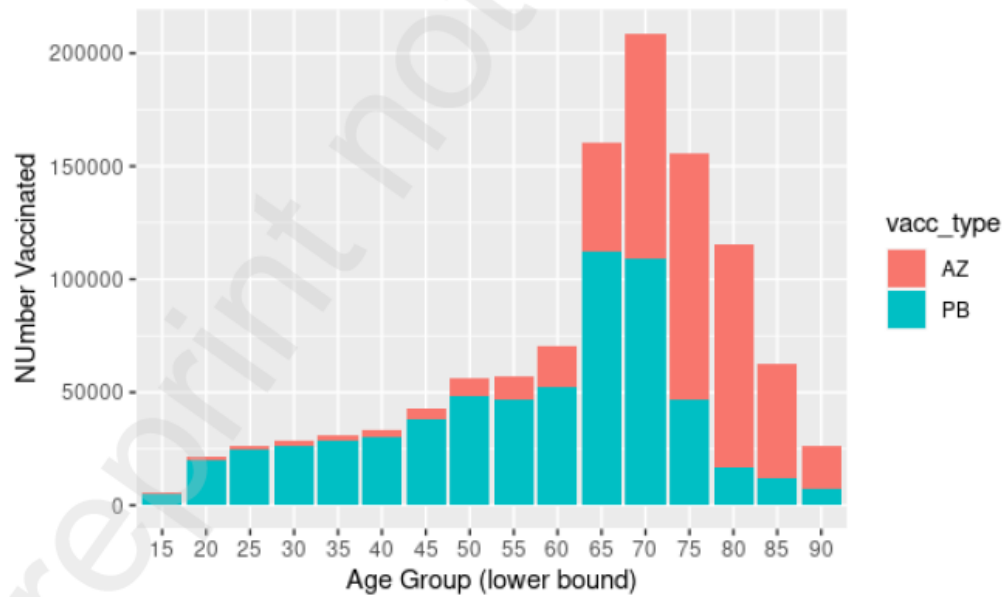


Figure 2: Vaccine uptake by age and vaccine type (AZ: Oxford-AstraZeneca. PB: Pfizer-BioNTech).

Efecto de la vacuna contra los ingresos hospitalarios

Durante todos los períodos posteriores a la vacunación, se encontró una eficacia de las vacunas ajustada, con significancia estadística, contra los ingresos hospitalarios relacionados con COVID-19, entre los que recibieron la primera dosis de las vacunas BNT162b2 o ChAdOx1 (**Tabla 2**).

Encontramos que las eficacias de las vacunas aumentaron con el tiempo, hasta un pico entre los días 28 y 34 después de la vacunación, para ambas vacunas. La eficacia de la vacuna más alta contra la hospitalización por COVID-19, entre los que recibieron la primera dosis de la vacuna BNT162b2, fue del 85% (IC del 95%: 76 a 91), y para ChAdOx1, fue del 94% (IC del 95%: 73 a 99) (**Tabla 2**).

Se observaron hallazgos similares en un análisis combinado para ambas vacunas de la eficacia de la vacuna contra las hospitalizaciones por COVID-19 estratificadas por grupos de edad (**tabla 3**). Se encontraron eficacias de las vacunas altas entre todos los grupos de edad. Las estimaciones de eficacia de la vacuna para las personas de 18-64, 65-79 y ≥ 80 años fueron más altas a los 28-34 días después de la primera dosis de vacuna (85%, IC del 95%: 68 a 93; 79%, IC del 95%: 17 a 95; 81%, IC del 95%: 65 a 90, respectivamente).

Discusión

Este estudio de cohorte prospectivo nacional, que comprende casi toda la población escocesa, demostró que una sola dosis de las vacunas BNT162b2 mRNA o ChAdOx1 estuvo asociada con una protección sustancial contra la hospitalización por COVID-19. La eficacia de la vacuna pico del 85% para la vacuna BNT162b2 y del 94% de la vacuna ChAdOx1, para la prevención de las internaciones relacionadas al COVID-19. En el grupo de mayor edad (≥ 80 años), según un análisis combinado para ambas vacunas, observamos un pico de eficacia de la vacuna del 81% contra a hospitalizaciones relacionadas con COVID-19. La eficacia de la vacuna tendió a aumentar con el tiempo después de la primera dosis para este grupo de edad, siendo el tiempo óptimo > 28 días.

Dos estudios de Israel han informado sobre el efecto de la vacuna del ARNm de BNT162b2. Usando datos de más de 500.000 individuos, se demostró un efecto del 51% para la primera dosis contra Infección por SARS-CoV-2, 13-24 días después de la vacunación. [16] Un estudio de cohorte de 9.109 trabajadores de la salud del hospital más grande de Israel, informaron reducciones de la tasa ajustada para las infecciones de SARS-CoV-2 del 30% y 75% para los períodos 1-14 y 15-28 días después de la primera dosis de la vacuna BNT162b2. [17] También ha habido informes recientes, de un estudio que utilizó un conjunto de datos que consta de 1,2 millones de personas del Instituto Clalit en Israel, que encontraron un 94% de eficacia a de la vacuna contra la infección sintomática para quienes han recibido las dos dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech. [18]

Complementariamente a estos tres estudios, hemos encontrado una eficacia de la vacuna alta contra la hospitalización por COVID-19 para las vacunas BNT162b2 mRNA y ChAdOx1 después de una sola dosis.

Este es, a nuestro entender, el primer estudio a nivel población nacional que evalúa el efecto de las vacunas contra el COVID-19 actualmente autorizadas, en un resultado grave del COVID-19. Nuestro estudio tiene varias fortalezas. Desarrollamos un conjunto de datos vinculados a nivel nacional y hemos creado una plataforma que permitió el acceso rápido y análisis de datos sobre el estado de vacunación y el estado de la condición médica de los datos de registros médicos electrónicos (HCE) y las bases de datos nacionales recopilados de forma rutinaria. [9,19]

Por lo tanto, el estudio es menos susceptible al sesgo de recordación o clasificación errónea que los estudios de las submuestras de la población. La inclusión de grandes muestras de población aumentó el poder del estudio, facilitando la estimación de la eficacia de la vacuna en múltiples grupos de edad e intervalos de tiempo, después de la primera dosis de la vacunación. Es probable que tengamos una excelente generalización en el Reino Unido y potencialmente en otros países con programas nacionales que utilizan estas mismas vacunas.

Nuestro estudio también tuvo varias limitaciones. Primero, estimamos los efectos de la vacuna contra el ingreso hospitalario relacionado al COVID-19. Sin embargo, hay otros resultados de interés, incluidas consultas al departamento de práctica general, accidentes y emergencias (A&E), admisión en UCI, muerte, tasa de infección secundaria por SARS-CoV-2 dentro de los hogares, así como resultados de la infección materna y neonatal. No estimamos la eficacia de la vacuna en función de estos resultados. En segundo lugar, aunque nuestra eficacia de la vacuna estimada se ajustó para posibles factores de confusión, los factores de confusión no

medidos aún podrían haber influido en nuestras estimaciones. Además, el efecto de la confusión probablemente difirió entre los grupos de edad.

A las personas de 80 años o más se les ha ofrecido la vacunación universalmente, mientras que solo los designados como clínicamente extremadamente vulnerables o con alto riesgo ocupacional han sido receptores de una vacuna entre el grupo de edad de 18 a 65 años [4]. Además, la vacuna ChAdOx1 ha sido utilizada principalmente en personas de edad avanzada y solo estuvo disponible a partir del 4 de enero de 2021, por lo que tuvo menos tiempo de seguimiento. Finalmente, aunque tenemos una gran muestra de población, hubo un número insuficiente de personas que habían recibido la segunda dosis de las vacunas para estudiar la eficacia de la vacuna después de recibir un ciclo completo de vacunación. Sin embargo, la eficacia de una sola dosis de la vacuna es de interés político, dado el debate en curso sobre si aplazar la segunda dosis, para permitir una mayor y más rápida cobertura poblacional.

Es necesario realizar un seguimiento continuo del efecto de las vacunas autorizadas actualmente en la población general en Escocia y en otras naciones del Reino Unido, especialmente en los subgrupos de alto riesgo, como los que viven en residencias donde se necesitarán más datos para producir estimaciones fiables de la efectividad de la vacuna. En forma similar, se necesita un mayor seguimiento para evaluar el efecto de recibir dos dosis, en lugar de una sola.

Deben realizarse estudios epidemiológicos observacionales sólidos para medir la cobertura de estas vacunas recién introducidas, en relación con las características demográficas y otras características de la población, para detectar eventos adversos. Estos estudios observacionales posteriores a la comercialización agregarán valor a los ensayos clínicos previos a la autorización, ya que pueden evaluar los efectos en la "vida real" de las vacunas COVID-19 y el impacto del programa de vacunación a nivel poblacional. Planeamos informar a su debido tiempo sobre la eficacia de la segunda dosis y los efectos sobre la mortalidad.

En resumen, proporcionamos evidencia nacional convincente de que las primeras dosis de las vacunas ARNm BNT162b2 y ChAdOx1 protegen contra las hospitalizaciones por COVID-19 en adultos.

Referencias

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed 14 February 2021).
2. UK Government. Coronavirus in the UK. Available at: <https://coronavirus.data.gov.uk/> (accessed 14 February 2021).
3. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020;396(10267): P1979-1993.
4. UK Government. Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination, 30 December 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-30-december-2020/joint-committee-on-vaccination->

[and-immunisation-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination-30-december-2020](#) (accessed 18 February 2021).

5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020;383(27): 2603-15.
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 2021; 397(10269): 99-111.
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-416.
8. Lopalco PL, DeStefano F. The complementary roles of Phase 3 trials and post-licensure surveillance in the evaluation of new vaccines. *Vaccine* 2015;33(13):1541-1548.
9. Simpson CR, Robertson C, Vasileiou E, et al. Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II): protocol for an observational study using linked Scottish national data. *BMJ Open* 2020;10:e039097.
10. National Services Scotland. National Data Catalogue. Rapid Preliminary Inpatient Data (RAPID). Available at: <https://www.ndc.scot.nhs.uk/National-Datasets/data.asp?SubID=37> (accessed 15 February 2021).
11. Turas Vaccination Management Tool. Available at: <https://learn.nes.nhs.scot/42708/turas-vaccination-management-tool> (accessed 14 February 2021).
12. UK Government. COVID-19 testing data: methodology note. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-testing-datamethodology/covid-19-testing-data-methodology-note> (accessed 15 February 2021).
13. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.r-project.org/>
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1453-7.
15. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015 Oct 6;12(10):e1001885.
16. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. Gabriel Chodick, Lilac Tene, Tal Patalon, Sivan Gazit, Amir Ben Tov, Dani Cohen, Khitam Muhsen. medRxiv

2021.01.27.21250612; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250612>

17. Sharon Amit, Gili Regev-Yochay, Arnon Afek, Yithsak Kreiss. Early rate reduction of SARS-CoV2 infection in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet correspondence* Feb 18 2021 doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7)

18. Major Israeli study finds Pfizer jab 94 percent effective in 'real world' use, Paul Nuki, The Telegraph newspaper, 14/02/21.

19. Simpson CR, Beever D, Challen K, *et al.* The UK's pandemic influenza research portfolio: a model for future research on emerging infections. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e295–300.