

Asociación entre la vacunación con BNT162b2 y la incidencia de infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2 entre los trabajadores de la salud

Yoel Angel, MD, MBA; Avishay Spitzer, MD; Oryan Henig, MD; Esther Saiag, MD, MHA; Eli Sprecher, MD, PhD, MBA; Hagit Padova, MD, MHA; Ronen Ben-Ami, MD

Department of Physician Affairs, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Angel); Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel (Angel, Spitzer, Henig, Saiag, Sprecher, Padova, Ben-Ami); Department of Oncology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Spitzer); Department of Molecular Cell Biology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel (Spitzer); Department of Infectious Diseases and Infection Control, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Henig, Ben-Ami); Department of Information Systems and Operations, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Saiag); Department of Research and Development, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Sprecher); Department of Dermatology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Sprecher); Department of Patient Safety, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel (Padova).

JAMA, doi:10.1001/jama.2021.7152, 6 de mayo, 2021.

RESUMEN

IMPORTANCIA. Los ensayos clínicos aleatorizados han proporcionado estimaciones de la eficacia de la vacuna BNT162b2 contra la infección sintomática del SARS-CoV-2, pero su efecto sobre las infecciones asintomáticas sigue sin estar claras.

OBJETIVO. Estimar la asociación de la vacunación con la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech las con infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2 entre trabajadores de la salud.

DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES. Este fue un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro, realizado en un centro médico terciario en Tel Aviv, Israel. Se recopilaron datos sobre infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2, confirmadas mediante pruebas de PCR, en trabajadores de la salud que se sometieron a exámenes periódicos con hisopados nasofaríngeos, entre el 20 de diciembre de 2020 y el 25 de febrero de 2021. Se utilizó la regresión logística para calcular las razones de la tasa de incidencia (TIR), comparando la incidencia de infección entre los participantes completamente vacunados y los no vacunados, controlando la demografía y el número de pruebas de PCR realizadas.

EXPOSICIONES. Se determinó el estado de vacunación con la vacuna BNT162b2, frente a los no vacunados, de la base de datos de salud de los empleados. La vacunación completa se definió como más de 7 días después de la recepción de la segunda dosis de vacuna.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS. El resultado primario fue la TIR ajustada por regresión para la infección sintomática y asintomática por SARS-CoV-2 de personas completamente vacunadas frente a las no vacunadas, en trabajadores de la salud. Los resultados secundarios incluyeron las TIR para los trabajadores de la salud parcialmente vacunados (días 7-28 después de la primera dosis) y para los que se considera que están vacunados por completo, tardíamente (> 21 días después de la segunda dosis).

RESULTADOS. Un total de 6710 trabajadores de la salud (edad media [DE], 44,3 [12,5] años; 4465 [66,5%] mujeres) fueron seguidos durante un período medio de 63 días; 5953 trabajadores de la salud (88,7%) recibieron al menos 1 dosis de la vacuna BNT162b2, 5517 (82,2%) recibieron 2 dosis y 757 (11,3%) no fueron vacunados.

Estar vacunado se asoció con una edad más avanzada, en comparación con los que no estaban vacunados (edad media, 44,8 frente a 40,7 años, respectivamente) y el sexo masculino (31,4% frente a 17,7%).

La infección sintomática por SARS-CoV-2 ocurrió en 8 trabajadores de la salud completamente vacunados y en 38 trabajadores sanitarios no vacunados (tasa de incidencia, 4,7 frente a 149,8 por 100.000 personas-días, respectivamente, TIR ajustada, 0,03 [IC del 95%, 0,01-0,06]).

La infección asintomática por SARS-CoV-2 ocurrió en 19 trabajadores de la salud completamente vacunados y en 17 trabajadores de la salud no vacunados (tasa de incidencia, 11,3 frente a 67,0 por 100.000 personas-días, respectivamente, TIR ajustada, 0,14 [IC del 95%, 0,07-0,31]).

Los resultados se mantuvieron cualitativamente sin cambios por el análisis de sensibilidad del puntaje de propensión.

CONCLUSIONES Y PERTINENCIA. Entre los trabajadores de la salud en un solo centro en Tel Aviv, Israel, la recepción de la vacuna BNT162b2, en comparación con no recibirla, se asoció con una incidencia significativamente menor de infección por SARS-CoV-2 sintomática y asintomática, a más de 7 días después de la segunda dosis. Los hallazgos están limitados por el diseño observacional.

Puntos clave

Pregunta ¿Cuál es la asociación entre la recepción de la vacuna Pfizer-BioNTech BNT162b2 y la incidencia de la infección sintomática y asintomática por SARS-CoV-2 entre los trabajadores de la salud?

Hallazgos En este estudio de cohorte retrospectivo realizado en Tel Aviv, Israel, que incluyó a 6710 trabajadores de la salud que se sometieron a pruebas periódicas de infección por SARS-CoV-2, la aplicación de la vacuna BNT162b2 se asoció con una tasa de incidencia proporcional ajustada de 0.03 para la infección sintomática y de 0.14 para la infección asintomática, a más de 7 días después de la segunda dosis. Ambas tasas de incidencia fueron estadísticamente significativas.

Significado La recepción de la vacuna BNT162b2 se asoció con incidencia significativamente menor de infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2 entre los trabajadores de la salud.

La vacuna BNT162b2 COVID-19, fabricada por Pfizer y BioNTech, demostró una eficacia del 95% en la prevención de la infección sintomática por SARS-CoV-2, en un ensayo clínico

aleatorizado de fase 3, controlado con placebo,¹ y se convirtió en la primera vacuna COVID-19 en recibir la Autorización de uso de emergencia por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).² El 19 de diciembre del 2020, 8 días después de la autorización de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, se lanzó una campaña a gran escala en Israel para vacunar a su población.³ Los trabajadores de la salud fueron los primeros elegibles para la vacunación, junto con las personas en riesgo de presentar complicaciones con el COVID-19, y muerte. Al mismo tiempo que la campaña de vacunación, aumentó el número de nuevos casos de COVID-19 en Israel, con hasta 10.000 nuevos casos por día (**eFigura 1** en el Suplemento),^{4,5} posiblemente debido a la propagación de la variante B.1.1.7 del SARSCoV-2.^{6,7}

El análisis de datos no controlados, de la campaña de vacunación israelí, ha sido coherente con los resultados del ensayo clínico aleatorizado de fase 3. La razón de riesgo de enfermedad sintomática, estimada a partir de una cohorte de más de 500.000 adultos vacunados y controles no vacunados emparejados, fue de 0.06.⁸ Sin embargo, la asociación de la vacunación con BNT162b2, con la infección y la transmisión asintomáticas, siguen sin estar claras, con importantes implicaciones para la política de salud pública. Los datos sobre la eficacia de la vacuna para los trabajadores de la salud, que con frecuencia corren riesgo de exposición al SARS-CoV-2, también es limitada.

Se estima que las personas infectadas asintóticamente representan del 40% al 45% de todas las infecciones por SARS-CoV-2, y que pueden propagar silenciosamente el virus durante períodos prolongados.⁹ Las infecciones asintomáticas se han propuesto como una barrera importante para controlar la propagación de la infección por SARS-CoV-2 y son una posible explicación de la rápida evolución de la pandemia COVID-19.⁹

Este estudio se realizó para evaluar la asociación entre la vacunación con la vacuna BNT162b2 y las infecciones por SARSCoV-2 entre los trabajadores de la salud en un centro médico terciario en Tel Aviv, Israel. La detección periódica de la infección por SARSCoV-2, junto con una investigación detallada de cada infección confirmada mediante pruebas de PCR, permitió una estimación confiable de las tasas de infección sintomática y asintomática.

Métodos

Diseño del estudio

Este fue un estudio de cohorte retrospectivo, diseñado para estimar la asociación entre la vacunación con la vacuna BNT162b2 y las infecciones por SARS-CoV-2, entre los trabajadores de la salud.

El estudio se realizó en el Tel Aviv Sourasky Medical Center, un centro médico terciario que emplea aproximadamente a 7500 trabajadores de la salud y cerca de 4000 trabajadores no asalariados de la salud (por ejemplo, estudiantes, voluntarios). El hospital ha implementado desde mayo de 2020 una política de evaluación de los trabajadores de la salud con posible exposición al SARS-CoV-2, utilizando hisopados nasofaríngeos y en pruebas de PCR. Además, cada caso de infección por SARS-CoV-2 en un trabajador de la salud desencadenó una investigación que incluyó la recopilación y grabación de los datos clínicos y virológicos.

Todos los trabajadores de la salud fueron elegibles para recibir la vacuna desde el primer día de la campaña de vacunación y durante todo el período del estudio. Los datos se recuperaron

de la base de datos del sistema de información del hospital, que agrega datos de múltiples fuentes, que incluyen archivos de personal, informes de vacunación, bases de datos de laboratorio, cuestionarios epidemiológicos digitalizados e informes externos de las autoridades de salud.

La aprobación y la revisión éticas se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki¹⁰ y se obtuvieron de la junta de revisión institucional junto con una renuncia al consentimiento informado por escrito.

Asignación de grupo y definición del período de seguimiento

Los trabajadores de la salud que recibieron al menos 1 dosis de vacuna entre el 20 de diciembre de 2020 y el 25 de febrero de 2021, fueron asignados al grupo de vacunados. El grupo de control estaba compuesto por trabajadores de la salud que no recibieron ninguna dosis de la vacuna BNT162b2 durante este período. Esta partición de los grupos se utilizó a lo largo del análisis, a menos que se mencione explícitamente lo contrario.

Las pruebas de PCR se realizaron según la política de cribado del hospital. La política de detección cambió durante el curso del período de estudio fue de la siguiente manera: a partir del 20 de diciembre del 2020, al 2 de enero del 2021 (período 1), los trabajadores de la salud fueron testeados mensual o quincenalmente, dependiendo de su riesgo de exposición al SARS-CoV-2; del 3 al 14 de enero de 2021 (período 2), se realizó un examen de detección en todo el hospital, incluidos todos los trabajadores de atención médica, independientemente del estado de vacunación; y a partir de enero 15 del 2021 en adelante (período 3), los trabajadores de la salud con mediano a alto riesgo de exposición (definido a continuación), y los trabajadores de la salud que no estaban completamente vacunados fueron examinados de forma mensual a semanal, de acuerdo con las directivas hospitalarias en evolución (**Figura 1A** y **eMethods** en el Suplemento). Todos los trabajadores de la salud tenían acceso abierto y gratuito a las pruebas de PCR en el mismo día, a su propio criterio. Los trabajadores de la salud que no se sometieron a al menos 1 prueba de PCR durante el período de estudio, tenía datos incompletos acerca de su vacunación, o habían tenido una infección previa por SARS-CoV-2, fueron excluidos del análisis (**Figura 2**).

El período de seguimiento para cada trabajador de la salud se definió comenzando el día en que recibió la primera dosis de la vacuna, para los trabajadores de la salud vacunados, o el día de 20 de diciembre del 2020, para trabajadores de la salud no vacunados. Los participantes fueron censurados con el primer resultado positivo de la prueba de PCR, o el 25 de febrero del 2021.

Definiciones

El riesgo de exposición, a una persona con SARS-CoV-2 positivo, se clasificó como alto (para personas que trabajan en el departamento de emergencias o unidades dedicadas de COVID-19), medio (para personas que trabajan en departamentos de medicina interna o que realizan procedimientos de alto riesgo), o bajo (para otros subgrupos de población). Si se enumeraban varios niveles de exposición para un trabajador de la salud determinado durante el curso del período de estudio (por ejemplo, trabajó en una unidad dedicada al COVID-19 durante parte del período de estudio), se utilizaba el nivel de exposición de riesgo más alto.

Los participantes infectados con SARS-CoV-2 se definieron como sintomáticos, si presentaba alguno de los siguientes síntomas: temperatura de más de 37,6 ° C, dolor de cabeza, dolor de

garganta, tos, disnea, rinorrea, diarrea, mialgia, malestar o pérdida del sentido del gusto u olfato. Los síntomas se obtuvieron a partir de entrevistas epidemiológicas posteriores a la infección, realizadas por la unidad de prevención y control de infecciones del hospital. Los participantes fueron considerados completamente vacunados más de 7 días después de la segunda dosis de la vacuna, vacunados completamente tardíos a más de 21 días después de la segunda dosis de la vacuna, y parcialmente vacunado de 7 a 28 días después de la primera dosis de la vacuna.

Resultados del estudio

El resultado primario fue la incidencia de infección por SARS-CoV-2 entre los trabajadores de la salud completamente vacunados, en comparación con los trabajadores de la salud no vacunados que no dieron positivo para la Infección por SARS-CoV-2, dentro de los primeros 28 días de seguimiento.

Los resultados secundarios fueron la incidencia de infección por SARS-CoV-2 para los participantes parcialmente vacunados y para los participantes completamente vacunados tardíos, como se definió anteriormente, en comparación con participantes no vacunados. Los resultados también se analizaron para subgrupos predefinidos según edad, sexo, sector laboral, y nivel estimado de exposición al SARS-CoV-2.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como promedios (DE) para las variables normalmente distribuidas y como media (rango intercuartílico) para las variables no distribuidas normalmente. Las variables categóricas se expresan como número (porcentaje) de trabajadores de la salud dentro cada grupo. Los grupos se compararon mediante pruebas t, para las variables continuas distribuidas normalmente, y pruebas χ^2 , para las variables categóricas. Los valores faltantes para las variables categóricas se consideraron como una categoría separada. Todas las pruebas fueron informadas a 2 colas y se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05.

Análisis de la razón de la tasa de incidencia

La razón de la tasa de incidencia (TIR) se utilizó como una estimación de la efectividad de la vacuna entre los trabajadores de la salud vacunados y los no vacunados, y se calculó para cada uno de los resultados definidos anteriormente.

La TIR no ajustada (uIRR) se calculó directamente a partir de las tasas de incidencia de los 2 grupos como:

$$uIRR = \frac{\text{incidence rate}_{\text{vaccinated}}}{\text{incidence rate}_{\text{unvaccinated}}}$$

Las tasas de incidencia se definieron para cada uno de los 2 grupos como el número de casos positivos de SARS-CoV-2 dividido por el tiempo de seguimiento acumulado de los trabajadores de la salud en el grupo, dentro del marco de tiempo examinado. El IC del 95% se calculó como $(e^{\ln(IRR) - 1,96 \times SE}, e^{\ln(IRR) + 1,96 \times SE})$. El error estándar (SE) del ln (TIR) se definió como:

$$SE = \sqrt{\frac{1}{V} + \frac{1}{U}}$$

donde V y U representan el número de casos de SARS-CoV-2-positivos confirmados mediante pruebas de PCR, en los grupos vacunados y no vacunados, respectivamente.

La TIR ajustada se estimó mediante un Modelo multivariable de regresión de Poisson con casos confirmados como variable de respuesta y asignación de grupo (vacunados versus no vacunados), edad, sexo, sector laboral, riesgo de exposición, y número de pruebas de PCR para cada trabajador de la salud, en el marco del tiempo bajo observación, como variables explicativas.

Las TIR se calcularon exponencializando el coeficiente del grupo de asignación del modelo de regresión final, y los IC del 95% y los valores de P se estimaron a partir del modelo. Debido al potencial de error de tipo I, los datos de los resultados secundarios y los análisis de subgrupos deben interpretarse como exploratorios. Las pruebas de interacción entre subgrupos, no se realizaron debido a la potencia inadecuada del mismo.

Las curvas de incidencia acumulada, para los grupos vacunados y no vacunados, se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier, y los IC del 95% para cada curva se estimaron utilizando el método de arranque porcentual. Los detalles completos de la estimación para las TIR y el método bootstrap aparecen en los eMethods en el **Suplemento**.

Análisis de sensibilidad

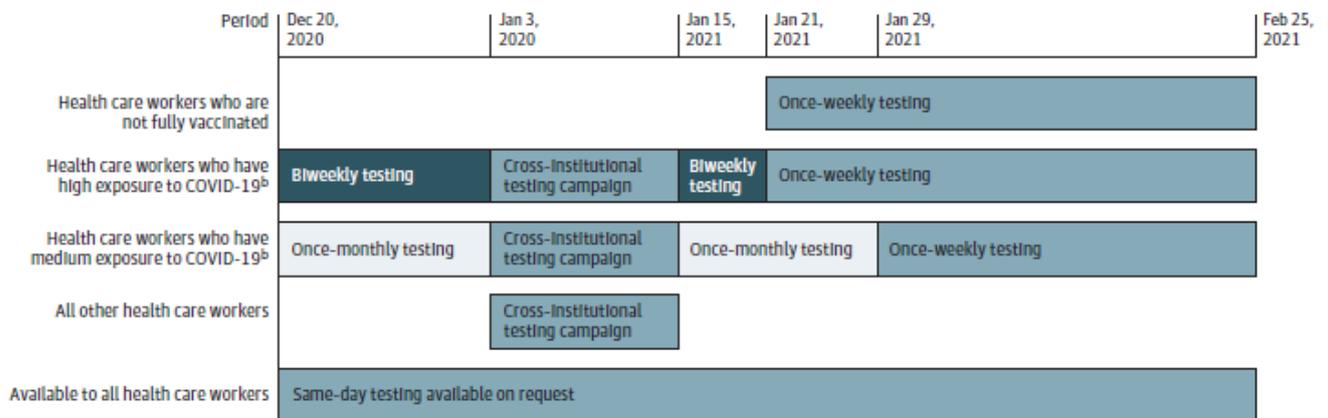
Para tener en cuenta las posibles diferencias entre los grupos, incluyendo la posibilidad de un sesgo de detección debido a una diferencia en el número de pruebas realizadas por grupo, se realizó un análisis de sensibilidad ajustado a la puntuación de probabilidad¹¹. La puntuación de propensión de cada trabajador de la salud se calculó mediante un modelo de regresión logística multivariable con asignación de grupo (vacunados versus no vacunados) como variable de respuesta y edad, sexo, sector laboral, riesgo de exposición y número de las pruebas de PCR realizadas para cada trabajador de la salud, como variables explicativas. Cada trabajador de la salud no vacunado fue emparejado con 2 a 3 trabajadores sanitarios vacunados con similar propensión a vacunarse. Los detalles completos de la propensión, el cálculo de la puntuación y el procedimiento de emparejamiento aparecen los eMethods en el **Suplemento**.

Para tener en cuenta la posibilidad de sesgo introducido por la definición arbitraria de la fecha índice para personas no vacunadas, se realizó un análisis de sensibilidad compensando al comienzo del período de seguimiento, para los participantes no vacunados, a cada uno de los 28 días consecutivos entre el 21 de diciembre del 2020, y el 18 de enero de 2021, y calculando la TIR utilizando el mismo procedimiento descripto anteriormente.

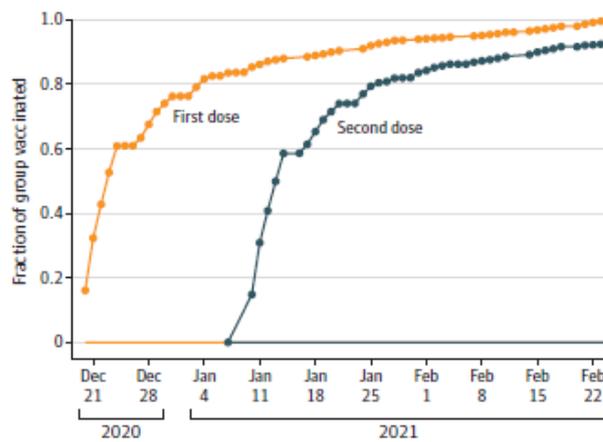
Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R versión 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing).

Figure 1. Institutional Screening Policies, Vaccine Uptake in the Vaccinated Group, and the Daily Proportion of Vaccinated and Unvaccinated Participants Tested for SARS-CoV-2

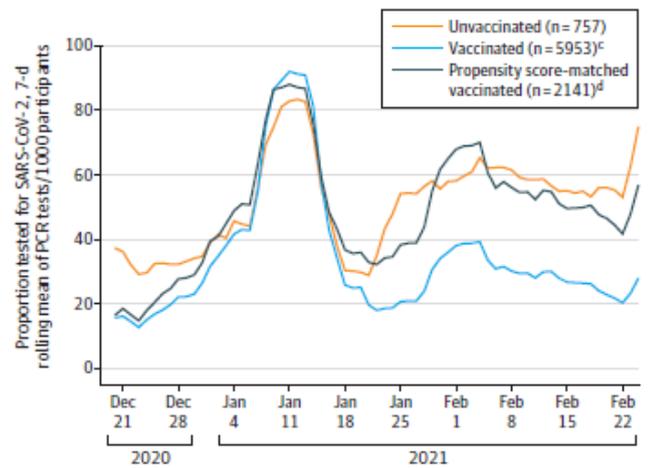
A Institutional screening policies for populations of health care workers^a



B Vaccine uptake in the vaccinated group (n = 5953)



C Daily proportion of vaccinated, propensity score-matched vaccinated, and unvaccinated participants tested for SARS-CoV-2



PCR indicates polymerase chain reaction.

^a A detailed description of the study periods appears in the eMethods in the Supplement.

^b Regardless of vaccination status.

^c Unadjusted for propensity score.

^d Adjusted for propensity score.

Figure 2. Study Cohort Derivation Process

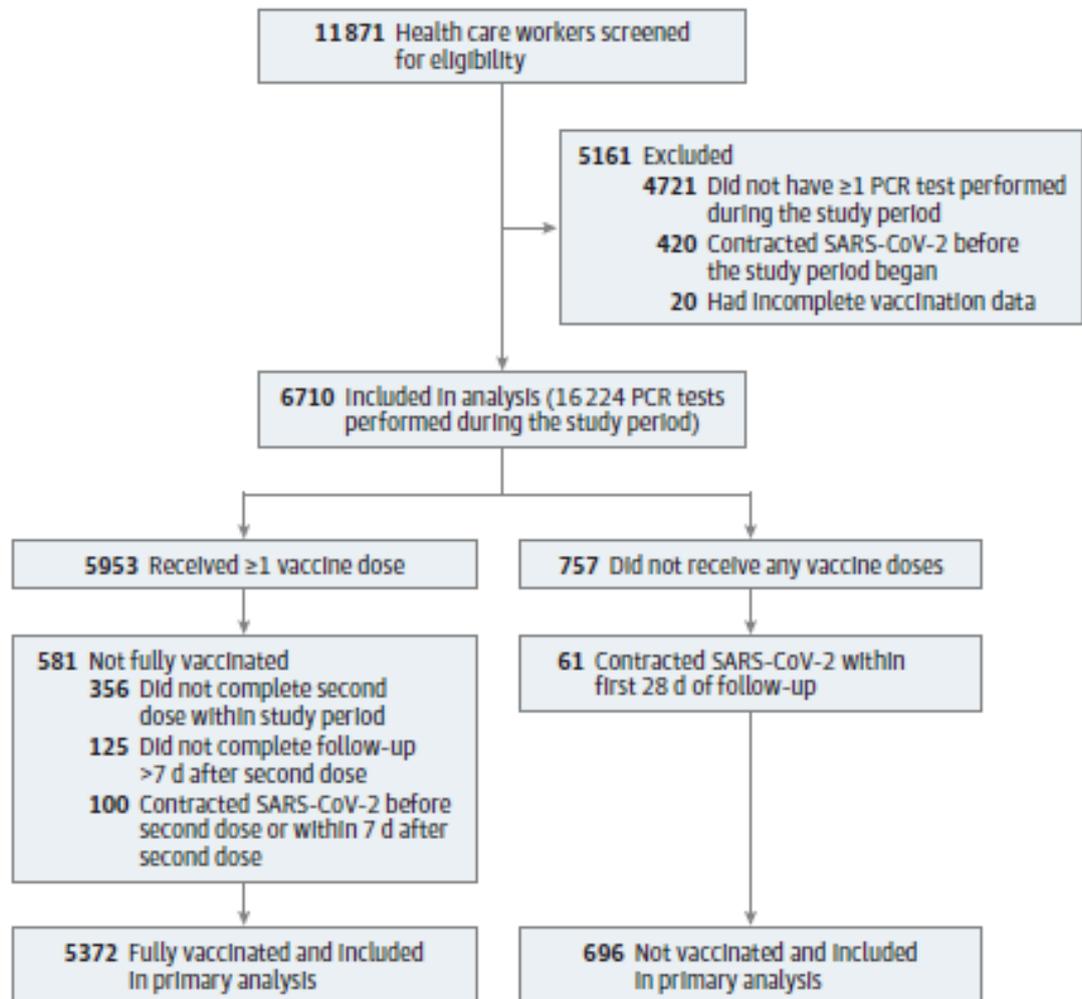


Table 1. Baseline Characteristics of Study Participants

	Unvaccinated	Vaccinated original cohort	SMD	Propensity score-matched vaccinated cohort	SMD ^a
No. of participants	757	5953		2141	
Received 2 doses of vaccine, No. (%)	0	5517 (92.7)		1984 (92.7)	
Age, mean (SD), y	40.7 (11.7)	44.8 (12.5)	0.337	41.0 (12.0)	0.024
Age group, No. (%)					
≤39 y	381 (50.3)	2278 (38.3)		1094 (51.1)	
40-59 y	321 (42.4)	2840 (47.7)	0.289	872 (40.7)	0.043
≥60 y	55 (7.3)	835 (14.0)		175 (8.2)	
Sex, No. (%)					
Female	585 (77.3)	3880 (65.2)		1634 (76.3)	
Male	134 (17.7)	1869 (31.4)	0.325	419 (19.6)	0.062
Missing data	38 (5.0)	204 (3.4)		88 (4.1)	
Employment sector, No. (%)					
Administration	324 (42.8)	2421 (40.7)		850 (39.7)	
Nursing	263 (34.7)	1438 (24.1)		732 (34.2)	
Medicine	44 (5.8)	1231 (20.7)	0.473	215 (10.0)	0.160
Other health professions ^b	98 (13.0)	721 (12.1)		271 (12.7)	
Missing data	28 (3.7)	142 (2.4)		73 (3.4)	
Estimated exposure level to COVID-19, No. (%)					
Low	661 (87.3)	5070 (85.2)		1791 (83.7)	
Medium	22 (2.9)	188 (3.2)	0.064	72 (3.4)	0.106
High	74 (9.8)	695 (11.7)		278 (13.0)	
Follow-up time, median (IQR), d	66.0 (66.0-66.0)	63.0 (52.0-65.0)	0.322	62.0 (51.0-65.0)	0.412
No. of PCR tests per person, median (IQR)	3.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.551	3.0 (1.0-5.0)	0.090
Test density per 100 d of follow-up, median (IQR)	5.88 (2.99-8.96)	3.03 (1.56-5.97)	0.312	5.26 (2.99-8.96)	0.076

Abbreviations: IQR, interquartile range; PCR, polymerase chain reaction; SMD, standardized mean difference.

^b Included physiotherapists, speech therapists, phlebotomists, respiratory technicians, and other paramedical staff.

^a Compares the propensity score-matched adjusted vaccinated cohort (n = 2141) with the unvaccinated cohort (n = 757).

Resultados

Participantes

Se evaluó la elegibilidad de un total de 11.871 trabajadores de la salud. Después de excluir a los trabajadores sanitarios que tuvieron una infección por SARS-CoV-2 antes del período de estudio, aquellos que tenían datos incompletos sobre las fechas de vacunación, y aquellos que no se sometieron a ninguna prueba de PCR durante todo el período de estudio, 6710 trabajadores de la salud (edad media [DE], 44,3 [12,5] años; 4465 [66,5%] mujeres) permanecieron y formaron parte de la cohorte de estudio (**Figura 2**). De esta cohorte, 5953 trabajadores de la salud (88,7%) recibieron al menos 1 dosis de la vacuna de BNT162b2, 5517 (82,2%) recibieron 2 dosis y 757 (11,3%) no fueron vacunados. El 61% de los trabajadores de salud vacunados recibieron la primera dosis dentro de los 5 días posteriores al inicio del programa de vacunación y el 75% dentro de los 12 días. El 88% de los receptores de la primera dosis recibieron la segunda dosis dentro de los 21 días después de recibir la primera dosis, y el 92% dentro de los 30 días (**Figura 1B**). La mediana del período de seguimiento general fue de 63 días.

Las características basales de los participantes aparecen en la **Tabla 1**. Los trabajadores sanitarios vacunados eran mayores en comparación con los trabajadores sanitarios no vacunados (edad media, 44,8 versus 40,7 años, respectivamente; $P < 0,001$) y fueron más frecuentemente varones (el 31,4 frente al 17,7%; $p < 0,001$). El riesgo estimado relacionado con la exposición al SARS-CoV-2 fue similar entre los grupos. No se disponía de datos sobre el sector del empleo y el sexo para 242 (3,6%) y 170 (2,5%) participantes, respectivamente.

Un total de 16224 pruebas de PCR para detectar la infección por SARS-CoV-2 se realizaron durante el período de estudio (13615 en el grupo de los vacunados y 2609 en el grupo de los no vacunados). La tasa de pruebas diarias en cada grupo cambió en el transcurso del período de estudio, con significativamente más pruebas realizadas por participante en la cohorte no vacunada durante el período 3 (definido a partir del 15 de enero de 2021 en adelante; **Figura 1A, C**).

Un total de 243 casos confirmados por PCR de infección por SARS-CoV-2 fueron documentados durante el período de estudio, que fueron categorizados después de la investigación epidemiológica como sintomáticos ($n = 149$ [61,3%]) y asintomáticos ($n = 94$ [38,7%]; **eTabla 1** del Suplemento).

Asociación entre el estado de vacunación y la incidencia de la infección sintomática por SARS-CoV-2

Se detectó infección sintomática por SARS-CoV-2 en 64 trabajadores de la salud que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna (tasa de incidencia, 19,4 por 100.000 personas-días) y en 85 trabajadores de la salud en la cohorte no vacunada (tasa de incidencia, 186,1 por 100.000 personas-día) (**Figura 3** y **Figura 2** en el Suplemento).

Para el análisis de resultados primarios, la tasa de incidencia de la infección sintomática por SARS-CoV-2, fue de 4,7 frente a 149,8 por 100.000 personas-día en personas completamente vacunados y no vacunadas, respectivamente, correspondientes a un TIR ajustado del 0,03 (IC del 95%, 0,01-0,06; **Tabla 2**). El correspondiente TIR ajustado para los completamente vacunados tardíos y los parcialmente vacunados fue de 0,02 (95% CI, 0-0,06) y 0,11 (95% CI, 0,06-0,17), respectivamente.

Asociación entre el estado de vacunación y la incidencia de la infección asintomática por SARS-CoV-2

Se documentó la infección asintomática por SARS-CoV-2 en 63 trabajadores de la salud que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna (tasa de incidencia, 19,1 por 100 000 personas-día) y en 31 trabajadores de la salud en la cohorte no vacunada (tasa de incidencia, 67,9 por 100000 personas-días; **Figura 3** y **eFigure 2** en el Suplemento).

Para el análisis del resultado primario, la tasa de incidencia de la infección asintomática por SARS-CoV-2 fue de 11,3 frente a 67,0 por 100 000 personas-días en personas completamente vacunadas y no vacunadas, respectivamente, correspondientes a un TIR ajustado de 0,14 (IC del 95%, 0,07-0,31; **Tabla 2**). El correspondiente TIR ajustado para los totalmente vacunados tardíos y los parcialmente vacunados fue de 0,06 (IC del 95%, 0,02-0,22) y 0,64 (IC del 95%, 0,31-1,51), respectivamente.

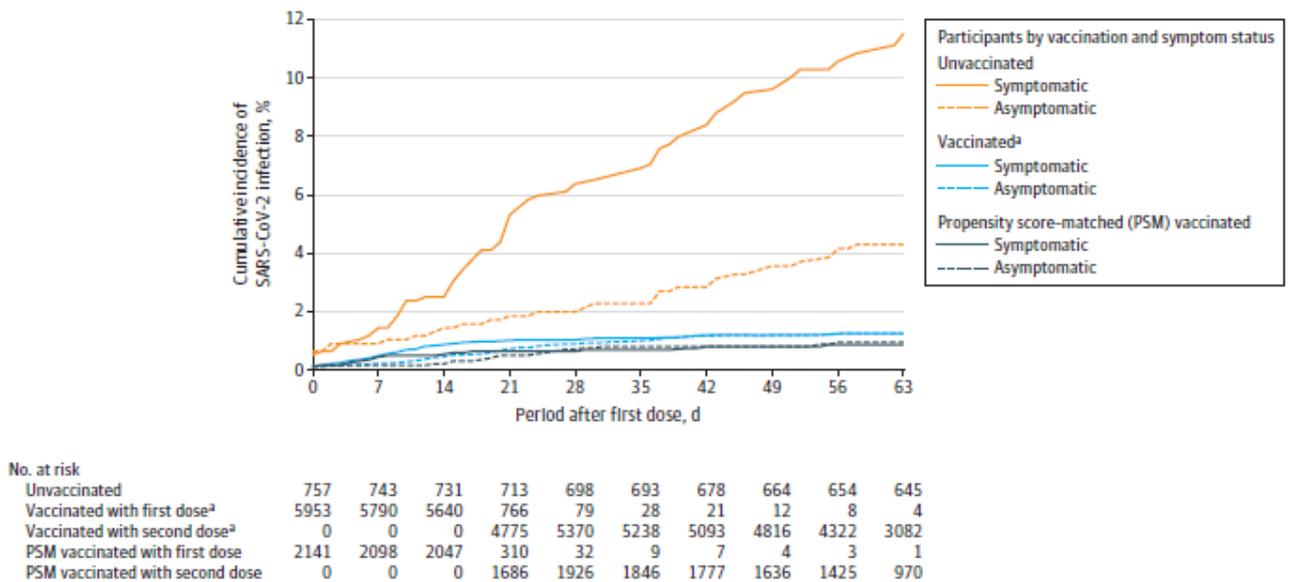
Análisis de sensibilidad y subgrupos

Los grupos vacunados y no vacunados, en el puntaje de propensión ajustado a la cohorte, estaban bien equilibrados con respecto a los datos demográficos de los participantes y al número de pruebas de PCR realizado durante todo el período de estudio (**Tabla 1 y Figura 1C**). El resultado primario para las infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2 se mantuvo significativamente más bajo en la cohorte de personas completamente vacunadas con el mismo puntaje de propensión, frente a los no vacunados, con TIR similares a los del análisis primario (**Figura 3 y Tabla 2**). Los resultados fueron similares para los parcialmente vacunados y los completamente vacunados tardíos (**Tabla 2**).

Las estimaciones generales de la TIR ajustada para las infecciones sintomáticas y asintomática por SARS-CoV-2 los análisis de los subgrupos fueron consistentes con los resultados del análisis. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos para determinadas poblaciones de trabajadores sanitarios (infecciones asintomáticas en hombres, así como todas las infecciones en personas mayores de 60 años y en aquellos con riesgo de exposición al SARS-CoV-2 medio o alto) (**eTabla 2** en el Suplemento).

El uso de la compensación en el análisis de sensibilidad al principio del período de seguimiento de la cohorte no vacunada resultó en períodos de seguimiento más cortos, pero no afectó la TIR ajustada observada para las infecciones sintomáticas y asintomáticas (**eFigura 3** del Suplemento).

Figure 3. Cumulative Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Vaccinated, Propensity Score-Matched Vaccinated, and Unvaccinated Participants Screened for SARS-CoV-2 Infection



Data are the cumulative incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 cases after the first dose of the vaccine in the unvaccinated cohort (n = 757), in the original vaccinated cohort (n = 5953), and in the propensity score-matched vaccinated cohort (n = 2141). Additional information appears in eFigure 2 in the Supplement.

^a Unadjusted for propensity score.

Table 2. Observed Incidence Rate Ratios of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection^a

Vaccination status	Subgroup	Vaccinated			Unvaccinated ^b			Incidence rate ratio (95% CI) ^c		P value		
		No. of cases	No.	Surveillance time, person-days	Incidence rate per 100 000 person-days ^c	No. of cases	No.	Surveillance time, person-days	Incidence rate per 100 000 person-days ^c		Unadjusted ^d	Adjusted ^e
Original cohort												
Fully vaccinated ^f	Symptomatic	8	5372	168571	4.7	38	696	25359	149.8	0.03 (0.01-0.07)	0.03 (0.01-0.06)	<.001
	Asymptomatic	19			11.3	17			67.0	0.17 (0.09-0.32)	0.14 (0.07-0.31)	<.001
Late fully vaccinated ^g	Symptomatic	2	5036	95689	2.1	23	675	15726	146.3	0.01 (0-0.06)	0.02 (0-0.06)	<.001
	Asymptomatic	4			4.2	11			69.9	0.06 (0.02-0.19)	0.06 (0.02-0.22)	<.001
Partially vaccinated ^h	Symptomatic	31	5761	117389	26.4	37	741	15091	245.2	0.11 (0.07-0.17)	0.11 (0.06-0.17)	<.001
	Asymptomatic	37			31.5	8			53.0	0.59 (0.28-1.28)	0.64 (0.31-1.51)	.27
Propensity score-matched adjusted cohort												
Fully vaccinated ^f	Symptomatic	2	1916	57274	3.5	38	696	25359	149.8	0.02 (0.01-0.10)	0.02 (0-0.07)	<.001
	Asymptomatic	4			7.0	17			67.0	0.10 (0.04-0.31)	0.09 (0.03-0.25)	<.001
Late fully vaccinated ^g	Symptomatic	1	1748	31645	3.2	23	675	15726	146.3	0.02 (0-0.16)	0.02 (0-0.10)	<.001
	Asymptomatic	2			6.3	11			69.6	0.09 (0.02-0.41)	0.09 (0.01-0.35)	.002
Partially vaccinated ^h	Symptomatic	4	2085	42414	9.4	37	741	15091	245.2	0.04 (0.01-0.11)	0.03 (0.01-0.09)	<.001
	Asymptomatic	11			25.9	8			53.0	0.49 (0.20-1.22)	0.48 (0.19-1.26)	.12

^a Participants with fewer than 7 days of follow-up or who contracted SARS-CoV-2 less than 7 days after the first vaccine dose were not included in this analysis (Figure 2).

^b The surveillance period used corresponded to the period used for the vaccinated participants (ie, 28, 42, or 7-28 days after the beginning of follow-up, which was set as December 20, 2020).

^c When estimating incidence rates and incidence rate ratios of symptomatic infection, asymptomatic cases were censored on the day of case confirmation (and vice versa).

^d Indicates the ratio of incidence rates in each group.

^e Calculated using Poisson regression as detailed in the Methods section.

^f Included those with data for longer than 7 days after the second dose to the end of follow-up.

^g Included those with data for longer than 21 days after the second dose to the end of follow-up.

^h Included those with data for days 7 to 28 after first dose.

Discusión

En este estudio de cohorte retrospectivo de exámenes de salud regulares en trabajadores sanitarios, la vacunación con 2 dosis de la vacuna de ARN mensajero BNT162b2 se asoció con una incidencia de tasas significativamente menores de infecciones por SARS-2 sintomáticas y asintomáticas. La TIR para el resultado primario fue 0,03 para la infección sintomática y 0,14 para infección asintomática, correspondiente a una efectividad estimada de la vacuna ($1 - \text{TIR}$) del 97% y 86%, respectivamente.

La asociación entre el estado de vacunación y la infección sintomática por SARS-CoV-2 es similar a la eficacia del 95% reportada en el ensayo clínico aleatorizado de fase 3¹ y la razón de riesgo de 0.06 observada en un estudio de la campaña de vacunación a nivel nacional en Israel.⁸

La razón de riesgo para la infección asintomática en el estudio de vacunación a nivel nacional⁸ fue algo menor que los resultados de este estudio (cociente de riesgo de 0,10 versus IRR de 0,14), que puede deberse a una diferencia en los métodos de estudio o puede reflejar una clasificación más estricta de los casos sintomáticos en el análisis actual. La separación de la incidencia acumulada en las curvas ocurrió más tarde para las infecciones asintomáticas que para las sintomáticas por SARS-CoV-2, con la TIR ajustada para las infecciones asintomáticas por SARS-CoV-2 alcanzó el 0,06 (efectividad estimada de la vacuna del 94%), 21 días después de la segunda dosis de vacuna.

Las infecciones asintomáticas representaron el 38,7% de todos los casos de infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR en esta cohorte, que es similar a los resultados reportados en otros estudios.⁹ Las personas infectadas asintóticamente pueden albergar altos títulos de virus cultivables en sus vías respiratorias superiores, similares a los de los pacientes sintomáticos,^{12,13} y pueden tener clínicamente infiltrados pulmonares silentes en las imágenes de tórax,¹⁴ haciéndolos una fuente potencial de infección transmisible de SARS-CoV-2 dentro de la comunidad y dentro de los hospitales^{13,15}.

La efectividad de la vacuna para las infecciones sintomáticas y asintomáticas entre los trabajadores de la salud es objetivo de la investigación en curso. Los trabajadores de la salud fueron excluidos de muchos estudios, incluido el estudio sobre la vacunación masiva a nivel nacional israelí,⁸ debido a la alta variabilidad de la exposición entre los trabajadores de la salud. Amit y colegas¹⁶ informaron una reducción del 85% de la tasa para la infección por SARS-CoV-2 entre los vacunados en comparación con los trabajadores de la salud no vacunados, dentro de los 15 a 28 días de la primera dosis de vacuna, con un seguimiento medio más corto período que el estudio actual. Benenson y colegas¹⁷ encontraron una menor incidencia de COVID-19 entre los trabajadores de la salud vacunados en comparación con los trabajadores de la salud no vacunados, que fue evidente 4 semanas después de la primera dosis de vacuna y permaneció más baja a lo largo del tiempo de seguimiento; sin embargo, los individuos vacunados no fueron examinados con regularidad. Ninguno de estos estudios evaluó específicamente las tasas de infección de SARSCoV-2.

Los puntos fuertes de este conjunto de datos incluyen la disponibilidad de datos de PCR y síntomas clínicos recopilados sistemáticamente en una cohorte bien caracterizada de trabajadores de la salud, lo que permite una evaluación relativamente sólida de infecciones asintomáticas.

Las implicaciones potenciales de la reducción observada de las infecciones asintomáticas en la transmisión del SARS-CoV-2, requiere de más estudio. Dado el papel potencial de las personas infectadas sin síntomas en la conducción de la pandemia COVID-19,^{15,18} el efecto de esta reducción en la propagación silenciosa del SARS-CoV-2, es probable que la infección tenga importantes consecuencias para la salud pública.

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, las características inherentes a un estudio de cohorte retrospectivo, de un solo centro, limita la generalización de los hallazgos.

En segundo lugar, las cohortes vacunadas y no vacunadas diferían en tamaño y en algunas características individuales. Los trabajadores de la salud no vacunados eran más jóvenes y con mayor frecuencia mujeres. Sin embargo, el resultado primario fue estable en la cohorte emparejada por puntuación de propensión, que estaba bien equilibrada con respecto al sexo y la edad.

En tercer lugar, los trabajadores sanitarios vacunados se sometieron a menos pruebas de PCR para la infección por SARS-CoV-2 que los no vacunados, después del 15 de enero de 2021, potencialmente sesgadas hacia las infecciones observadas con más frecuencia en los no vacunados, aunque los análisis intentaron dar cuenta de ese posible desequilibrio.

En cuarto lugar, pueden estar presentes otros factores de confusión que no se tuvieron en cuenta para en los análisis de regresión y en los ajustes para la puntuación de propensión. Por ejemplo, un sesgo en un vacunado sano, que se refiere a una asociación entre la adherencia a las recomendaciones de la vacunación, el estado general de salud y el comportamiento, no puede ser excluido.

Conclusiones

Entre los trabajadores de la salud en un solo centro en Tel Aviv, Israel, la recepción de la vacuna BNT162b2, en comparación con la no recepción de la vacuna, se asoció con una incidencia significativamente menor de infecciones sintomáticas y asintomáticas por SARS-CoV-2, más de 7 días después de la segunda dosis. Los hallazgos están limitados por el diseño observacional.

Referencias

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:[10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)
2. US Food and Drug Agency. Emergency Use Authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. Accessed February 25, 2021. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
3. Rosen B, Waitzberg R, Israeli A. Israel's rapid rollout of vaccinations for COVID-19. *Isr J Health Policy Res*. 2021;10(1):6. doi:[10.1186/s13584-021-00440-6](https://doi.org/10.1186/s13584-021-00440-6)

4. Israel Ministry of Health. Israeli COVID-19 dataset. Accessed March 22, 2021. <https://data.gov.il/dataset/covid-19>
5. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus pandemic (COVID-19): our world in data. Accessed February 25, 2021. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
6. Mascola JR, Graham BS, Fauci AS. SARS-CoV-2 viral variants—tackling a moving target. *JAMA*. 2021;325(13):1261-1262. doi:[10.1001/jama.2021.2088](https://doi.org/10.1001/jama.2021.2088)
7. Munitz A, Yechezkel M, Dickstein Y, Yamin D, Gerlic M. BNT162b2 vaccination effectively prevents the rapid rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in high risk populations in Israel. *Cell Rep Med*. Published online April 18, 2021. doi:[10.1016/j.xcrm.2021.100264](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100264)
8. 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(15): 1412-1423. doi:[10.1056/NEJMoa2101765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765)
9. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-367. doi:[10.7326/M20-3012](https://doi.org/10.7326/M20-3012)
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:[10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
11. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ*. 2019;367: I5657. doi:[10.1136/bmj.I5657](https://doi.org/10.1136/bmj.I5657)
12. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al; Public Health – Seattle & King County; CDC COVID-19 Investigation Team. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility—King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):377-381. doi:[10.15585/mmwr.mm6913e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1)
13. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(32):1-5. doi:[10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483)
14. Ooi EE, Low JG. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):996-998. doi:[10.1016/S1473-3099\(20\)30460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30460-6)
15. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 Infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1447-1452. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.3862](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862)
16. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet*. 2021;397(10277):875-877. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7)
17. Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, Nir-Paz R. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine effectiveness among health care workers. *N Engl J Med*. Published online March 23, 2021. doi:[10.1056/NEJMc2101951](https://doi.org/10.1056/NEJMc2101951)

18. Nogrady B. What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature*. 2020;587 (7835):534-535. doi:[10.1038/d41586-020-03141-3](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03141-3)

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)