

Infección por SARS-COV2 en personal de la Armada con pauta primaria de vacunación durante la aparición de la variante Ómicron. Estudio de supervivencia

Gómez-de-Terreros-Caro G.¹, Ruiz-López I.², Martínez-Gimeno L.³, Grande V.⁴, Arcos-Sánchez C.⁵, Gavira-Fernández E.⁶, Yanes-Cabrera M.⁷, Pérez-Alé M.⁸, Gómez-de-Terreros-Caro FJ.⁹

Sanid. mil. 2023; 79 (4): 219-225, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Antecedentes: a finales del mes de noviembre de 2021, coincidiendo con la aparición de la variante Ómicron en España, se observó en la Jefatura de Sanidad de Rota un incremento en las infecciones por SARS-Cov-2 en personal militar inmunizado con diferentes tipos de pautas de vacunación primarias.

Objetivos: determinar si existen diferencias en el tiempo transcurrido entre la pauta de vacunación primaria y el desarrollo de la enfermedad entre las modalidades de vacunación y como objetivo secundario, conocer si el tipo de vacunación primaria está relacionada con el desarrollo de enfermedad COVID-19 sintomática o asintomática.

Métodos y resultados: estudio descriptivo de supervivencia (de noviembre de 2021 a febrero de 2022). La recogida de datos se realizó a través de la «Hoja de Notificación de Caso por Infección COVID-19». El estudio se centró en las pautas homólogas. De los 120 que se infectaron, el 67,2 % recibió la pauta primaria con Pfizer, el 16,4 % con AstraZeneca, un 12,1 % con Moderna y el 4,3% con Janssen. Según la curva de Kaplan Meier, a partir de los 186 días postvacunación se observó un aumento en el riesgo de infección mayor del 50 %. La prueba de Log Rank determinó que existían diferencias en el tiempo transcurrido desde la última dosis y momento de la infección por COVID-19 entre los diferentes tipos de vacunas ($p < 0,03$). Se realizó regresión de Cox para conocer el comportamiento de las curvas de supervivencia por cada tipo de vacuna que confirmó estas diferencias ($p < 0,036$). El Hazard Ratios, determinó que los sujetos vacunados con Moderna tenían un riesgo 2,76 veces mayor de padecer la infección por COVID-19 a los 186 días frente a los que se les administró AstraZeneca (IC 95 % 1,37-5,55), ($p < 0,004$). El 53 % de los sujetos tuvo síntomas frente al 47 % que fueron asintomáticos. No se obtuvieron diferencias significativas tipo de pauta vacunal homóloga-curso clínico de la enfermedad ($p < 0,22$).

Conclusiones: se produjo una disminución de la efectividad vacunal con pautas homólogas a los seis meses. Los sujetos vacunados con AstraZeneca tuvieron menor probabilidad de infección a los 186 días que los vacunados con Moderna. No se encontró relación entre la forma clínica de cursar la infección y la pauta homóloga administrada.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Vacunas, Ómicron, Efectividad.

SARS-CoV2 Infection in NAVY personnel with primary vaccination schedule during the appearance of the Omicron variant. survival study

Background: at the end of November 2019, coinciding with the emergence of the Omicron variant appearance in Spain, an increase in COVID-19 infections was observed in military personnel immunised with different types of primary vaccines regimens at the Rota Health Headquarters.

Objectives: to determine if there are any differences in the time elapsed between the primary vaccination pattern and the disease development between the vaccination modalities. As a secondary objective, to know if the type of primary vaccination was associated with the development of symptomatic or asymptomatic COVID-19 disease.

1. Comandante enfermera. Servicio de Sanidad y Enfermería de la Base Naval de Rota. Base Naval de Rota s/n 11530. Cádiz.

2. Teniente médico. Jefatura de Apoyo Sanitario de la Bahía de Cádiz en Rota.

3. Enfermera. Doctora en Ciencias de la Salud. Centro Universitario de Ciencias de la Salud San Juan de Dios, Campus de San Rafael Nebrija. Madrid.

4. Teniente médico. R1 Anestesiología y Reanimación en Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

5. Teniente Coronel Médico. Agrupación Base Aérea de Zaragoza.

6. Comandante enfermera. Jefatura de Apoyo Sanitario de la Bahía de Cádiz San Fernando.

7. Teniente Coronel Médico. Jefatura de Apoyo Sanitario de la Bahía de Cádiz en Rota

8. Coronel Médico. Unidad de Reconocimientos médicos. Sevilla.

9. Médico. Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Valme. Área de gestión sanitaria sur de Sevilla. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España.

Dirección para correspondencia: Guadalupe Gómez de Terreros Caro. Servicio de Sanidad y Enfermería de la Base Naval de Rota. 11530 Rota Naval. España. ggomcar@fn.mde.es. Teléfono de contacto: 956 82 72 02/ Fax 956 82 72 83.

Financiación. Los autores declaramos no haber recibido financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses. Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 19 de diciembre de 2023

Aceptado: 3 de octubre de 2023

DOI: 10.4321/S1887-85712023000400003

Methods and results: descriptive survival study (from November 2021 to February 2022). Data collection was carried out through the “COVID-19 Infection Case Notification Sheet”. The study focused on homologous patterns. Of the 120 people who became infected, 67,2 % received the primary regimen from Pfizer, 16,4 % from AstraZeneca, 12,1 % from Moderna, and 4,3 % from Janssen. According to the Kaplan-Meier curve, after 186 days post-vaccination, it was observed that there was an increase in the risk of infection greater than 50 %. There was a greater than 50 % increase in the risk of infection at 186 days after vaccination. The log rank test showed that there were differences in the time since the last dose and the time of COVID-19 infection between the different vaccine types ($p < 0.03$). Cox regression was performed to determine the behaviour of the survival curves for each vaccine type, which confirmed these differences ($p < 0.036$). Hazard Ratios showed that subjects vaccinated with Moderna had 2,76 times greater chance of COVID-19 infection in the period starting 186 days after vaccination, compared to those vaccinated with AstraZeneca (CI 95 % 1,37-5,55), ($p < 0.004$). 53 % of subjects had symptoms versus 47 % who were asymptomatic. No significant differences were obtained between the type of homologous vaccine regimen and the clinical course of the disease ($p < 0.22$).

Conclusions: There was a decrease in vaccine efficacy with homologous regimens at 6 months. Subjects vaccinated with AstraZeneca had lower probability of infection at 186 days than those vaccinated with Moderna. No association was found between the clinical form of the infection and the homologous regimen administered.

KEYWORDS: COVID-19; Vaccination; Omicron; Efficacy.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la mejor opción terapéutica para luchar contra la enfermedad grave causada por el virus SARS-CoV₂ son las vacunas¹. España dispone de cuatro vacunas autorizadas por la Comisión Europea: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), autorizada el 21 de diciembre de 2020²; Moderna (mRNA-1273) autorizada el 6 de enero de 2021³; AstraZeneca (ChAdOx1nCoV-19), autorizada el 29 de enero de 2021⁴ y Janssen (Ad26.COV2.S), autorizada el 11 de marzo de 2021⁵. Las cuatro vacunas han mostrado niveles adecuados de eficacia y seguridad⁶.

Sin embargo, algunos estudios revelan que las respuestas de anticuerpos neutralizantes y la efectividad de las vacunas (EV), varían según el agente de la vacuna, disminuyen con el tiempo posterior a la vacunación y se ven afectadas negativamente por variantes emergentes⁷. Un ejemplo de esto es que la protección contra la infección durante el oleaje Delta fue menor en comparación con olas anteriores⁸. Además, se han identificado diferencias en las respuestas inmunitarias entre los tipos de vacunas, mostrando mejores resultados las de Pfizer y Moderna, seguidas de AstraZeneca y Janssen⁹.

El 26 de noviembre de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció la aparición de un nuevo síndrome respiratorio agudo provocado por una variante de coronavirus, desconocida hasta el momento, que denominaron Ómicron (B.1.1.529)¹⁰. Este hecho generó gran preocupación ya que Ómicron presentó características diferentes respecto a las anteriores variantes: mayor transmisibilidad y un número inusualmente alto de mutaciones en la proteína de pico “S”. Esto le permitió evadir los anticuerpos generados por infecciones o las vacunas¹¹. Desde el mes de diciembre de 2021, Ómicron paso a ser la variante predominante en España¹². A este acontecimiento se le sumaba la aparición de nuevos estudios que observaban una disminución de la EV frente a la infección sintomática, la caída de la inmunidad con el paso del tiempo y un elevado número de reinfecciones^{7,13}.

Durante el periodo comprendido entre el 26 de noviembre de 2021 y 28 de febrero de 2022, coincidiendo con la aparición de la variante Ómicron, sexta ola, se observó en nuestra Jefatura de Sanidad un elevado número de infecciones por SARS-CoV₂ en sujetos con pautas completas de vacunación primaria. Nuestra hipótesis de trabajo es que el estudio del tiempo transcurrido entre la última

dosis administrada y el momento de la infección nos puede orientar sobre si existen diferencias en los tiempos de inmunidad generadas por las pautas vacunales primarias. Además, según la pauta vacunal primaria de cada paciente, la sintomatología puede variar.

OBJETIVOS:

Principal: determinar si existen diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre la pauta de vacunación primaria y el desarrollo de la enfermedad entre las diferentes modalidades de vacunación.

Secundario: conocer si el tipo de pauta de vacunación primaria está relacionada con el desarrollo de enfermedad COVID-19 sintomática o asintomática.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: estudio descriptivo de supervivencia. Periodo comprendido entre el 26 de noviembre de 2021 y 28 de febrero de 2022.

POBLACIÓN: personal militar de la Armada destinado en unidades de tierra de la Base Naval de Rota que fue declarado caso confirmado de COVID 19 al Instituto de Medicina Preventiva de Defensa (IMPDEF) por la Jefatura de Apoyo Sanitario de Rota. Los criterios de inclusión fueron:

1. haber recibido cualquiera de las pautas vacunales primarias contra la COVID 19 propuestas por el Ministerio de Sanidad.
2. haber sido declarado caso confirmado por infección por SARS-CoV₂ al IMPDEF durante el periodo de estudio.
3. personal con pauta primaria al que se le administró la dosis de recuerdo y se infectó durante los catorce días posteriores a su administración, el tiempo que se considera necesario para que la dosis de recuerdo se considere efectiva.

Se excluyó al personal no vacunado o parcialmente vacunado y sujetos con pautas de recuerdo que se infectaron a partir del quinceavo día tras su administración.

Infección por SARS-COV2 en personal de la Armada con pauta primaria de vacunación durante...

MUESTRA: se notificaron 132 casos al IMPDEF desde el 26 de noviembre de 2021 al 28 de febrero de 2022.

MATERIALES Y MÉTODO

Variables principales:

- Tipo de pauta primaria: para registrar el tipo de pauta vacunal primaria completa se establecieron 4 grupos. GRUPO 1: Sujetos que recibieron dos dosis de Pfizer, Moderna o AstraZeneca o una dosis de Janssen (pautas homólogas); el GRUPO 2 los sujetos a los que se les había administrado primera dosis de AstraZeneca y una segunda dosis con Moderna o Pfizer (pautas heterólogas); GRUPO 3 englobaba a los sujetos que habían pasado la infección por SARS-CoV₂ y se les administró una dosis de vacuna; GRUPO 4 se recogieron los casos que tenían una dosis de vacuna, posteriormente pasaron la infección y, después, se les administró otra dosis de vacuna.

Se consideró pauta completa si transcurrió el intervalo óptimo de espera mínimo para la seroconversión, reflejados en las fichas técnicas de cada vacuna para considerarlas efectivas: Pfizer >7 días a partir de la última dosis, Moderna >14 días a partir de la última dosis, AstraZeneca >15 días a partir de la última dosis y Janssen >14 días.

Si la infección se produjo dentro de ese periodo, no se consideró al sujeto completamente vacunado.

- Presentación clínica: se clasifican a los sujetos en sintomáticos y asintomáticos. En el primer grupo se hizo distinción en función de si la sintomatología era leve, entendiendo que cursase como un cuadro catarral sin evidencia de neumonía ni hipoxia; moderada, en la que el principal síntoma fuese la fiebre y pudiese estar acompañada de tos y/o taquipnea, pero sin signos de neumonía grave; y grave, aquellas personas que hubiesen necesitado ingreso hospitalario por presentar signos clínicos de neumonía.

Variables secundarias

- Sociodemográficas: edad y sexo (hombre/mujer).
- Fecha de inicio de enfermedad: en los casos sintomáticos se consideró la fecha de inicio el momento de aparición de los síntomas. En los casos asintomáticos fue la fecha de la realización de la Prueba de Diagnóstico de Infección Aguda (PDIA).
- Fecha de última dosis administrada: pudiendo ser la fecha de la última dosis administrada de la pauta primaria o la fecha de la dosis de recuerdo si fuera el caso.
- Días transcurridos tras última dosis administrada e inicio de enfermedad: se calculó restando la fecha de inicio de enfermedad menos la fecha de la última dosis.

RECOGIDA DE DATOS: a través de la «ficha de notificación y recogida de información de casos de infección por COVID 19» obtuvimos los datos de los pacientes confirmados durante el periodo de estudio. Se creó una base de datos anonimizada en Microsoft Office Excel® para posterior análisis estadístico con SPSS®v22 en la que se registró la siguiente información de cada caso: sexo, edad, tipo de pauta vacunal, fecha de inicio de enfermedad, fecha última dosis, presentación clínica y se consultó el programa de vacunaciones del Ministerio de Defensa (CENDALA), en los casos donde la ficha no ofreció información completa respecto a la pauta vacunal

del sujeto. Debieron cumplirse todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que, las cuantitativas, con la media y desviación típica. Para analizar el tiempo transcurrido entre las diferentes pautas vacunales y el momento de la infección, se usó la curva de supervivencia con el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de supervivencia correspondientes a cada pauta vacunal se aplicó el test de Log-Rank. Se realizó análisis de supervivencia para las diferentes pautas vacunales, utilizando la Regresión de Cox y se aplicó el *Hazard Ratio* para estudiar la función de riesgo de cada tipo de vacuna.

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, con su intervalo de confianza del 95 %. En todos los casos, como grado de significación estadística, se empleó un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 22.

CONSIDERACIONES ÉTICAS: el protocolo de estudio fue autorizado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

En todo el proceso del trabajo, el equipo investigador ha asumido las Normas de Buena Práctica Clínica, las obligaciones establecidas en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; mediante el tratamiento de los datos debidamente anonimizados. Además, se actuó dentro de los marcos del Reglamento General UE 679/2016, la Ley 14/2007 de 3 julio de investigación biomédica y siguiendo las normas de buena práctica clínica y la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

El total de casos de infección por SARS-CoV₂ que fue declarado desde nuestra Jefatura al IMPDEF durante el periodo de estudio fue de 132 casos. Se excluyeron un total de doce sujetos: nueve de ellos por haberse infectado pasados catorce días tras recibir la dosis de recuerdo y tres por presentar negativa a la vacunación. Finalmente fueron incluidos en el estudio un total de 120 sujetos, correspondiente al 90,9 % de la muestra: 81 hombres (67,5 %) y 39 mujeres (32,5 %). La edad media de los mismos fue de $41,27 \pm 6,96$ años y el rango estuvo comprendido entre los veintisiete y sesenta y un años. De ellos, 116 (96,67 %) pertenecían al GRUPO 1 (pautas homólogas) de pauta de vacunación y cuatro (3,33 %) estaban incluidos en el GRUPO 3, (sujetos que recibieron una única dosis de vacuna porque previamente se habían infectado). No registramos casos de infección en sujetos del GRUPO 2 (pautas heterólogas) y del GRUPO 4 (una dosis inicial y una segunda dosis de vacuna posterior a la infección por COVID-19).

Al no conseguir una muestra suficientemente representativa en pautas vacunales que no sean las homólogas, se han centrado los objetivos en este tipo de vacunación primaria (GRUPO 1)

De los vacunados con pautas homólogas (GRUPO 1), setenta y ocho eran hombres (67,2 %) y treinta y ocho mujeres (32,8 %) con una edad media de $41 \pm 6,98$ y rango entre los veintisiete y sesenta y un años.

El 67,2 % habían recibido una pauta primaria completa con Pfizer, el 16,4 % con AstraZeneca, un 12,1 % con Moderna y el 4,3 % con Janssen

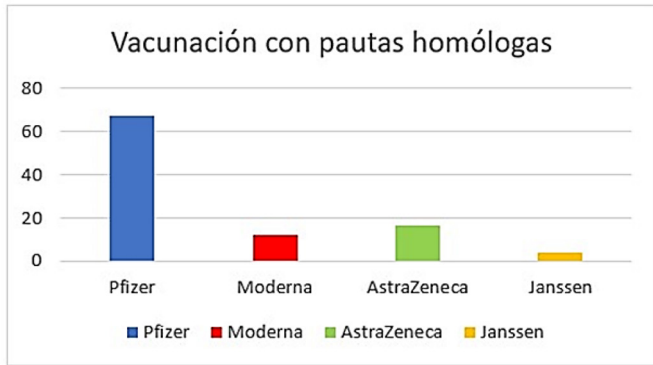


Figura 1. Distribución de los sujetos según pauta vacunal homóloga recibida en porcentaje

Para realizar una estimación del tiempo que transcurre entre la fecha en la que se administra la última dosis de vacuna y la probabilidad de infección por COVID 19, incluyendo en este análisis todos los tipos de vacunas homólogas, se realizó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Se observó que, a partir de los 186 días postvacunación, la probabilidad de riesgo de infección era mayor del 50 %, con un intervalo de confianza del 95 % comprendido entre los 180,72 y 190,28 días.

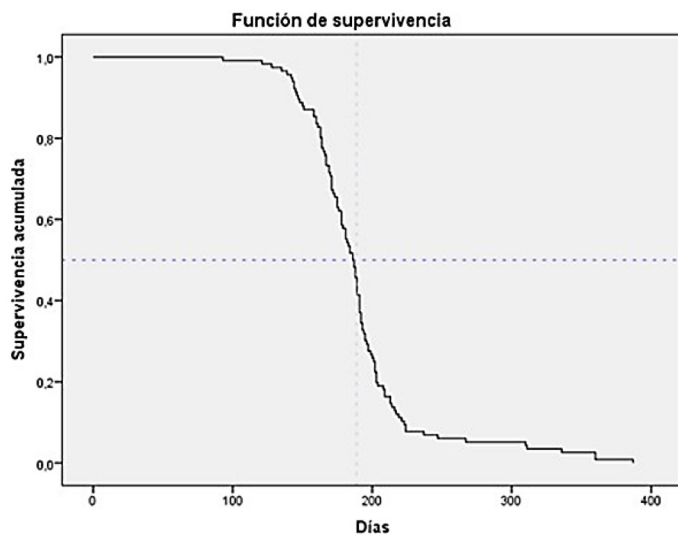


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para pautas homólogas

Al aplicar el test de Log Rank se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de padecer la infección según el tiempo transcurrido desde la última dosis entre los diferentes tipos de vacunas ($p < 0,03$).

En la tabla 1 se muestran los tiempos estimados de supervivencia por cada tipo de vacunación homóloga. Se observa que la vacuna

de AstraZeneca es la que tiene un tiempo de supervivencia mayor (202 días) y la vacuna de Moderna presentó menor tiempo (166 días).

Pauta Homóloga (GRUPO 1)	Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Pfizer	181	4,416	172,345	189,655
Moderna	166	4,365	157,444	174,556
AstraZeneca	202	2,902	196,312	207,688
Janssen	189	0,548	187,926	190,074
Global	186	2,693	180,723	191,277

Tabla 1. Estimación de los tiempos (días) de supervivencia por cada tipo de pauta vacunal

El análisis de regresión de Cox describe el comportamiento de las curvas de supervivencia ajustadas a cada categoría de pauta homóloga, y mostró que existían diferencias significativas entre los diferentes tipos de vacunas ($p < 0,036$).

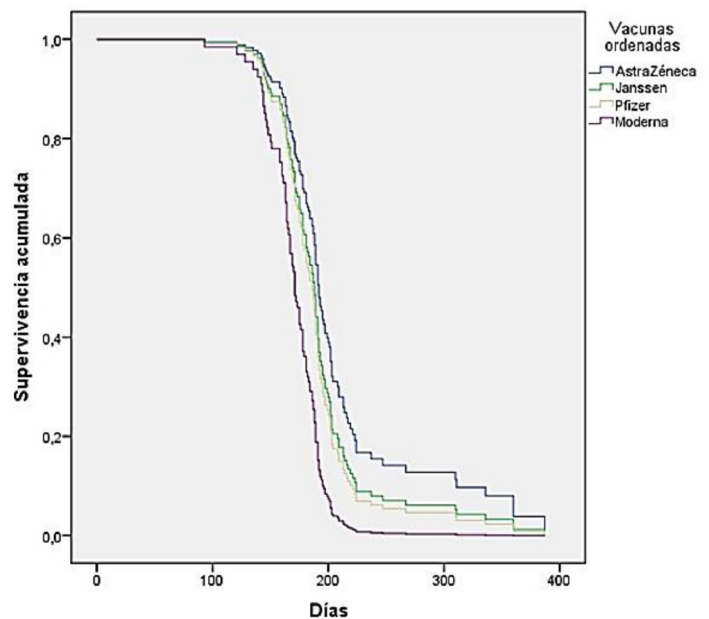


Figura 3. Curva de supervivencia en pautas homólogas

El análisis de Hazard Ratios (HR) mostró que los pacientes vacunados con Moderna tenían un riesgo 2,759 veces mayor de padecer la infección por COVID-19 a los 186 días frente que aquellos a los que se le administró la pauta con la vacuna de AstraZeneca con un intervalo de confianza del 95 % comprendido entre 1,372 y 5,548 ($p < 0,004$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el resto marcas vacunales.

Al analizar el curso clínico de la infección por COVID-19 de manera global en los sujetos en estudio, se observó que el 47 % no tuvo síntomas. El porcentaje restante (53 %) cursó con algún tipo de síntoma. De estos, el 43 % sufrió infección moderada y el 10 %

Pauta Homóloga (GRUPO 1)	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
AstraZeneca			8,189	3	0,042			
Janssen	0,303	0,505	0,36	1	---	1,354	0,503	3,647
Pfizer	0,4	0,261	2,338	1	---	1,491	0,893	2,489
Moderna	1,015	0,356	8,113	1	0,004	2,759	1,372	5,548

Tabla 2. Análisis Hazard Ratios por cada tipo de pauta vacunal.

restante, infección leve. No se registraron pacientes que hubieran necesitado ingreso hospitalario, ni fallecimientos.

En la figura 4 se representa el recuento numérico de los sujetos por tipo de vacuna administrada y curso clínico de la enfermedad.

La vacuna de Pfizer presentó el mismo número de sujetos (treinta y cinco) que cursaron la infección asintomática o con clínica moderada. Solo ocho de ellos tuvo síntomas leves.

Los vacunados con Moderna estuvieron repartidos entre los grupos de asintomáticos (6) e infección moderada (8). Ninguno cursó con infección leve.

En los sujetos con pauta de AstraZeneca más de la mitad (once) cursó la enfermedad sin síntomas, seis sufrieron infección moderada y únicamente dos infección leve.

De los que se vacunaron con Janssen, dos de ellos cursaron con infección leve, otros dos de manera asintomática y uno de forma moderada.

La posible asociación entre el tipo de pauta vacunal homóloga y el curso clínico de la enfermedad se analizó mediante la χ^2 de Pearson. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,22$).

DISCUSIÓN

Al estudiar el tiempo transcurrido desde que el sujeto completa su vacunación con pautas homólogas y el momento de la infección, en nuestro estudio se observa que, a los 186 días, la probabilidad de infección aumenta en más del 50 %. Este resultado coincide con la bibliografía consultada en la que todos los artículos confirman que la protección de la inmunidad adquirida tras la vacunación decae a los seis meses.¹⁴⁻¹⁶

Antes de la aparición de la variante Ómicron, el meta-análisis realizado por Feikin D. *et al.*, para estimar la EV con pautas homólogas, mostró que esta disminuía en un 20-30 %, a los seis meses¹⁷. Sin embargo, estudios posteriores centrados en la variante Ómicron reflejaron que para todas las pautas la EV no superaba el 10 % pasadas las veinticuatro semanas, EV mucho menor que la disminución producida durante la anterior variante Delta¹⁸.

En nuestros resultados se observa un comportamiento muy similar en las curvas de supervivencia de los cuatro tipos de vacunas, sin embargo, sí hallamos diferencias en las estimaciones de los tiempos de supervivencia entre los sujetos vacunados con Moderna (166 días) y los sujetos vacunados con AstraZeneca (202 días) ($p < 0,004$).

Hemos encontrado pocos estudios que comparen la EV de cada tipo de vacuna de las pautas homólogas exclusivamente durante la aparición de Ómicron, y los resultados de estos son diferentes entre sí. De entre los artículos consultados existe un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en la República Checa que sí apunta a que la EV era ligeramente mayor en la pauta de AstraZeneca que la presentada por Moderna, del 51 % (IC 95 % 23-69) y 47 % (IC 95 % 45-49) respectivamente frente a la variante Ómicron, lo que coincide con nuestros resultados¹⁹.

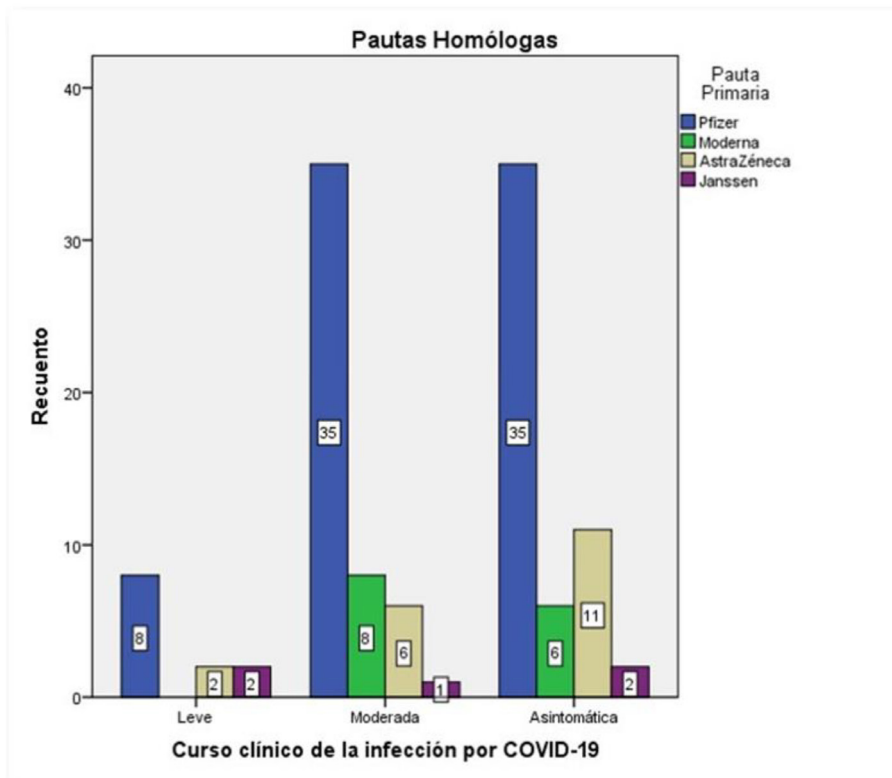


Figura 4. Distribución de la muestra según pauta administrada y curso clínico de la infección por COVID-19

En los resultados obtenidos, únicamente el 3,33 % de los infectados se encontraba en el grupo de vacunados con una única dosis de vacuna porque previamente habían pasado la enfermedad (GRUPO 3). Esta tasa tan baja de infectados puede estar relacionada con lo observado en estudios que demuestran que, las personas previamente infectadas por COVID-19 que reciben posteriormente una única dosis de vacuna, producen una «inmunidad híbrida» muy robusta, resultante de la combinación de la inmunidad natural y la inmunidad generada por las vacunas²⁰. Estudios como el realizado por Y. Goldberg *et al.* Señalan que la «inmunidad híbrida», produce mayores niveles de anticuerpos neutralizantes y proporciona mayor protección contra infecciones que la inmunidad conferida por vacunación o infección sola²¹«

En las recomendaciones de vacunación frente al COVID-19 publicadas por el Ministerio de Sanidad de fecha del 22 de septiembre del presente año, pone de manifiesto el beneficio de este tipo de vacunación que además de presentar mejor protección frente a nuevas variantes del virus, sugieren que esta podría ser más duradera²².

Con respecto a las pautas heterólogas, aquellas que utilizan como primera dosis vacunas de vector de adenovirus y segunda dosis las vacunas ARNm, fueron una alternativa segura e indujeron incluso mejor respuesta inmune que las pautas homólogas^{23,24}.

En nuestros resultados, no tuvimos ningún caso de infección por COVID-19 en sujetos con este tipo de pauta vacunal, lo que confirma de forma indirecta lo descrito en la literatura.

Prácticamente todos los artículos apuntan a la necesidad de ahondar en estudios que aclaren sobre los tiempos de inmunidad tras la infección, inmunidad natural o híbrida; lo que parece claro tanto en lo encontrado en nuestros resultados como en la literatura consultada es que, la protección frente a Ómicron por las series primarias de vacunación, sea cual sea su naturaleza, tiene una duración limitada estimada de seis meses²⁵.

En los resultados obtenidos al comparar el curso clínico de la infección (asintomática, leve o moderada), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

No se notificó ningún paciente en el que cursara de forma grave la infección y no hubo fallecimientos. Este hecho concuerda con la literatura consultada que refiere que aunque se produce una debilidad de la inmunidad a partir de los seis meses tras la vacunación, los sujetos que recibieron dos dosis, muestran una elevada protección frente al riesgo de hospitalización y a la muerte por COVID-19, en comparación con las personas no vacunadas también con la variante Ómicron²⁶.

LIMITACIONES

Principalmente la limitación más importante de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral conseguido en algunas pautas vacunales primarias. Muchos de los casos de infección por SARS-CoV-2 no fueron notificados al IMPDEF por dos motivos principales, el primero se debió a la autorización por parte del Ministerio de Sanidad del uso, a nivel particular, de los test de antígenos como método diagnóstico, lo que provocó que pacientes que dieron positivo en sus domicilios, no realizaran la comunicación de su infección por conducto militar, sino que lo hicieron directamente vía telefónica a través de sus seguros médicos. Por otro lado, muchos de los sujetos

que se infectaron se encontraban disfrutando el permiso de Navidad fuera de la provincia y no notificaron su baja.

Otra limitación corresponde a que la franja de edad, por las características de la población estudiada, hace que los resultados no puedan extrapolarse a la población general

Añadir que, nuestro estudio, muestra la situación en un momento puntual y dados los continuos cambios referentes a todo lo que tiene que ver con la pandemia y la vacunación, los datos obtenidos pueden variar en un corto espacio de tiempo.

6. CONCLUSIONES

Se produjo una disminución de la EV a los seis meses tras la vacunación en las pautas homólogas.

Los sujetos vacunados con AstraZeneca tuvieron menor probabilidad de infección a los 186 días que los vacunados con Moderna.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la forma clínica de cursar la infección por COVID-19 en relación con la pauta homóloga administrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19. Estudio por método screening. Estimaciones desde abril 2021 a febrero 2022.
2. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Guía Técnica COMIRNATY 30 µg/dosis (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer- BioNTech). 2022.
3. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19. Guía Técnica SPIKEVAX (Vacuna COVID-19 ARNm, Moderna). Guía Técnica SPIKEVAX (Vacuna COVID-19 ARNm, Moderna). 2022.
4. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19. Guía Técnica Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca). 2022.
5. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19. Guía Técnica COVID-19 Vaccine Janssen. 2022.
6. Marco JJG, Pasquín MJÁ, Martín SM. Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. FMC Form Medica Contin en Aten Primaria.2021;28(8):442–51.
7. Pérez-Then E, Lucas C, Monteiro VS, Miric M, Brache V, Cochon L, et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants following heterologous CoronaVac plus BNT162b2 booster vaccination. Nat Med. 2022; 28(3):481-485.
8. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. J Chem Inf Model. 2022;62(2):412–22.
9. Ministerio de Sanidad. Análisis de la efectividad de la vacuna frente a Covid-19 en España. Tercer Informe. 2021.
10. Arabia S, Africa S, Kong H, Republic C, Africa S. Emergence of new SARS-CoV-2 Variant of Concern Omicron (B.1.1.529) - highlights Africa's research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts. Int J Infect Dis. 2022;114:268–72.
11. Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A, et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. Nature. 2022;603(7901):488-492.
12. Garcia-Beltran WF, St. Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. Cell. 2022;185(3):457-466.e4.

13. Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., Ayoub, H. H., Tang, P., Coyle, P., Hasan, M. R., Bertollini, R., et al. Relative infectiousness of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections, reinfections, and primary infections. *Nature communications*. 2022; 13(1):1-11.
14. Edwards AKM, Orenstein WA. COVID-19 : Vaccines. UpToDate. 2022.
15. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, Aug. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):255–63.
16. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(24):e84.
17. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):924–44.
18. Kall M, Groves N, Connell AO, Simons D, Blomquist PB, Zaidi A, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532-1546.
19. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol*. 2022;13(May):1–15.
20. Crotty S. Hybrid immunity. *Science* (80-). 2021;372(6549):1392–3.
21. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, et al. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2201–12.
22. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 para el otoño en España. 2022.
23. Dueñas, A. F., Sánchez, A. L., Lucerón, C. O., Cejudo, L. S. C., Conde, S. F., Gudino, E. C., et al. Pautas heterólogas de vacunación frente a la COVID-19: Inmunogenicidad y seguridad. *Revista Española de Salud Pública*. 2021;1– 5.
26. Ghazvini K, Karbalaeei M, Keikha M. Third booster vaccination and stopping the Omicron, a new variant of concern. *Vacunas*. 2022 Sep-Dec;23:S103-S110.
27. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med*. 2022;387(1):21–34.
28. Martellucci CA, Flacco ME, Soldato G, Di Martino G, Carota R, Caponetti A, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in the General Population of an Italian Region before and during the Omicron Wave. *Vaccines*. 2022;10(5):1– 14.