

Título: EFECTIVIDAD EFECTOS SECUNDARIOS Y SATISFACCIÓN POR LA VACUNACIÓN DE COVID 19 EN PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS EN RESIDENCIAS SOCIO SANITARIAS

Nombre: Iglesias Garcia, Graciela

Universidad: Universidad de León

Departamento: Ciencias biomédicas

Fecha de lectura: 20/04/2023

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Salud, Discapacidad, Dependencia y Bienestar por la Universidad de A Coruña; la Universidad de León; la Universidad de Murcia y la Universidad de Salamanca

Dirección:

> **Director:** ÁNGEL DÍAZ RODRÍGUEZ

Tribunal:

> **presidente:** JOSÉ LUIS MAURIZ GUTIERREZ

> **secretario:** FRANCISCO VICENTE MARTÍNEZ GARCÍA

> **vocal:** LUIS ALBERTO RODRÍGUEZ ARROYO

Descriptor:

> VACUNAS

> INMUNOLOGIA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> 715344_1621456.pdf

Localización: BIBLIOTECA UNIVERSITARIA DE SAN ISIDORO

Resumen: RESUMEN

Introducción y objetivos

La vacunación contra el SARS-CoV-2 ha demostrado ser la medida más eficaz para controlar la pandemia de COVID-19. Se ha demostrado que las vacunas contra la COVID-19 son eficaces para prevenir la infección, las enfermedades graves, hospitalización y muerte. Existen estudios relacionados con la duración protectora de estas vacunas y la tendencia decreciente de los niveles de anticuerpos y la duración de la protección de la vacuna, especialmente en pacientes mayores de 65 años. En este estudio se planteó si las vacunas antiCOVID-19 son efectivas y seguras en los pacientes institucionalizados en residencias sociosanitarias, generando una inmunidad duradera. El objetivo principal fue determinar la efectividad de las vacunas de ARNm en los pacientes institucionalizados residencias sociosanitarias. Los objetivos secundarios fueron cuantificar la tasa de anticuerpos Ig G neutralizantes, describir reacciones adversas a la vacunación, identificar factores de mal pronóstico para el desarrollo de COVID-19, describir la evolución de la enfermedad antes de la vacunación, los factores de mal pronóstico y evaluar el grado de satisfacción en esta cohorte de sujetos a estudio.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio longitudinal de tipo prospectivo de Cohortes, multicéntrico llevado a cabo sobre pacientes institucionalizados vacunados frente al COVID-19 en residencias sociosanitarias de 2 años de seguimiento.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a pacientes ≥ 65 años de edad, institucionalizados en centros residenciales de León (Castilla y León) que tuvieran historia clínica informatizada, que no fuesen personal sanitario ni sociosanitario en activo, sin infección activa y con antecedentes de infección por Covid-19 en los 90 días previos a la inclusión en el estudio y que dieron su consentimiento informado. Fueron excluidos los pacientes que no dieron su consentimiento, los que no desearon vacunarse y los que tuvieron contraindicaciones para las vacunas.

Tipo de muestreo y muestra

Se realizó un muestreo bietápico estratificado en dos pasos: en el primero se eligieron de forma aleatoria los centros residenciales y en el segundo se incluyeron a todos los residentes de cada institución seleccionada que cumplieron los criterios de inclusión. Se estimó una muestra necesaria de 1200 personas para un nivel de confianza del 99%, error alfa del 1%, error beta del 20%, potencia del 80% y tamaño del efecto que se desea detectar ($r=0,25\%$).

Protocolo del estudio

Fueron vacunados con dos dosis de vacunas de ARNm (Comirnaty de Pfizer/BioNTech a 1-21 días y la vacuna de ARNm de Moderna a los 1-28 días), 3^o y 4^a dosis de refuerzo durante el periodo de seguimiento. Se realizaron en total 14 visitas a los 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, y 24 meses de seguimiento. Se determinó la efectividad vacunal [$EV = (1 - RR) \times 100$], la tasa de seroconversión, los efectos secundarios después de cada dosis, la reactividad vacunal, los factores de mal pronóstico y el grado de satisfacción con la vacunación.

Variables a estudio

Las variables fueron recogidas en el cuaderno de recogida de datos electrónico, que incluyó datos sociodemográficos, antecedentes de COVID-19 previo, factores de mal pronóstico, fecha de cada dosis, efectos secundarios después de cada dosis, determinación de Ig G en cada visita, tipo de test utilizado (LFIA, ELISA o CLIA), tipo de vacuna RNAm administrada en cada dosis y grado de satisfacción en escala de Likert.

Instrumentos de medida

Se empleó el Test LIVZON IgG de flujo lateral (LFIA) de forma mayoritaria y los test Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG S1 y LIAISON de DiaSorin anti-SARSCoV-2 IgG S1/S2 en los paciente que habían tenido infección previa. La sensibilidad máxima para IgG fue del 98,7%, 98,1% y 97,8% y la especificidad máxima para IgG fue del 99,4%, 99,9% y 98,4% para las pruebas ELISA Euroimmun, CLIA LIAISON y Livzon LFIA.

Análisis estadístico

Se realizaron las pruebas de estadística descriptiva. Las proporciones se estimaron por intervalo de confianza del 95 %, utilizando la aproximación normal. Para la comparación entre grupos, las variables categóricas se analizarán mediante tablas de contingencias y aplicación pruebas de Chi cuadrado para diferencia entre proporciones. Cuando las variables fueron se utilizaron las pruebas de comparación de medias t de Student o análisis de la varianza. Las correlaciones se realizarán mediante el coeficiente de correlación de Spearman. La estimación de la Efectividad Vacunal se realizó mediante métodos de análisis de supervivencia, estimando las curvas de riesgo acumulado estandarizadas para los dos grupos a comparar: vacunado y no vacunado. Se utilizó un modelo de Regresión Logística de Cox ajustando por el día de seguimiento, el antecedente de infección y los datos epidemiológicos mediante modelos ajustados y pruebas ómnibus sobre los coeficientes del modelo a estudio, obteniendo las variables de la ecuación, su Hazard Ratio con su IC95% y la significación estadística. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el cálculo de riesgo acumulado a partir de modelos ajustados por el Log Rank (Mantel-Cox).

La estimación de las reacciones adversas y la reactogenicidad de las vacunas se realizó mediante la prueba de ANOVA para evaluar las diferencias en la prevalencia de cada una de las reacciones adversas entre la primera, segunda, tercera y cuarta dosis de la vacuna. Los resultados se muestran con el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) y se consideró significativo a valores de $p < 0,05$.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.

Normas éticas

El estudio se realizó respetando las normas éticas de la última Declaración de Helsinki (la actual es la de Fortaleza, Brasil, octubre de 2013) y al Código Deontológico de la Asociación de Colegios Médicos de España, así como a la Ley de protección de datos. Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Asistencial Universitario del Hospital de León código de protocolo 2164 el día 30/03/2021" para estudios que involucran a seres humanos.

Resultados

Características generales de la muestra

Fueron incluidos 2.157 sujetos con una edad media de 84,19 años (desviación típica = 7,60), el 66,4 (IC95%: 62,2-68,4) fueron mujeres, el 77,5% (IC95%: 75,879,2) sin infección previa por COVID-19 y el 98,8 (IC95%:98,6-99,2) recibieron la vacuna Comirnaty de Pfizer-BioNTech, $p < 0,001$. El estudio incluyó 18.358 y 17.986 personas-día de seguimiento y se produjeron 103 y 512 infecciones por COVID-19 en personas vacunadas y no vacunadas respectivamente.

Efectividad de la vacunación

La efectividad vacunal total para todo el periodo de seguimiento fue del 95,32% (IC95% 93,42 ¿ 97,65), siendo mayor en las personas con infección previa que en las personas sin infección previa, $p < 0,001$. El riesgo acumulado de infección por COVID-19 fue mayor en los pacientes no vacunados en relación con los vacunados. En los no vacunados la mediana para sufrir la infección es de 2 meses (IC95% 1,83 ¿ 2,16), mientras que en los vacunados la mediana para sufrir una infección es de 8 meses (IC95% 7,42 ¿ 8,57), $p < 0,0001$, con mayor tiempo libre de enfermedad. En el modelo de Regresión de Cox, se obtuvo significación estadística para el estado vacunal ($p < 0,000$), no obteniendo diferencias significativas ni para el sexo ($p = 0,327$), ni para los estratos de edad ($p = 389$). El Hazard Ratio (HR) obtenido para la vacunación fue de 0,169 (HR IC95%: 0,128 ¿ 0,224), por lo que la vacunación frente al SARS-CoV-2 tiene un efecto protector en los sujetos vacunados, en los que la reducción del riesgo atribuible a la vacunación fue del 83% (IC95%: 77,6 - 87,2), calculado como $(1 - HR)$. El efecto indirecto de la vacunación se estudió en una cohorte de residentes no vacunados que incluyó 9.176 y 8.993 personas día de seguimiento y se produjeron 75 y 110 infecciones en este grupo de personas indirectamente protegidas y las mismas personas 90 días antes de la vacunación respectivamente. La reducción global del riesgo fue del 54,6% (IC95%: 36,4 ¿ 64,9), que se incrementó hasta ser máxima a partir del mes de seguimiento, en el que el conjunto de residentes de cada residencia incluida estuvieron completamente vacunados, de 68,95 (IC95%: 65,9 ¿ 73,5).

Tasa de seroconversión

La tasa de seroconversión se incrementó con el tiempo de seguimiento desde la primera dosis hasta ser máxima en los sujetos completamente vacunados y al mes después de cada dosis de refuerzo. Desde los 14 días hasta los 9 meses se recogió y analizó la tasa de seroconversión de la vacuna frente COVID-19 (1ª y 2ª dosis), observando que más de la mitad de los pacientes desarrollaron Ac de tipo IgG a los 14 días de la primera dosis, llegando al 96,9% después del periodo de inmunización completo al mes de seguimiento, manteniendo los títulos de AC por encima del 90% hasta el 6º mes, negativizándose lenta y progresivamente a partir del 9º mes, en que el 56,3% de los pacientes se mantienen positivo.

La tercera dosis o dosis de recuerdo frente a la cepa original del SARS-CoV-2 se administró entre los 10 meses y 11 meses de seguimiento, logrando una seroconversión más fuerte y probablemente más potente frente a la cepa original, llegando al 98%, en un momento crítico después de la 5ª ola epidémica en la que comenzaba circular la variante Ómicron con un escape vacunal importante en personas muy vulnerables durante la 6ª ola de la pandemia en la que Ómicron fue la variante dominante, lo que supuso una negativización de los AC más rápida, por debajo del 50% a los 21 meses, con una explosión del número de casos de COVID-19, la mayoría asintomáticos o muy leves y un pequeño repunte de la mortalidad, por lo que esta 3ª dosis contribuyó a disminuir la mortalidad, la gravedad y las hospitalizaciones.

La 4ª dosis ya con la vacuna bivalente con la cepa original más las variantes de Ómicron BA1 y BA4/5, se administró a partir de octubre de 2022, provocando una seroconversión más alta, del 98,60% en el 24 mes de seguimiento, con títulos de AC mayores en las determinaciones de ELISA o CLIA, lo que contribuyó a la nueva normalidad y a la grupalización de la pandemia que se viene produciendo en España desde entonces, lo que plantea la necesidad de posibles nuevas dosis de recuerdo en el futuro.

Las tasas de seroconversión durante todo el tiempo de seguimiento fueron mayores en las personas que habían tenido infección previa por la infección natural. Al mes de la vacunación [98,1% (IC95%: 97,5 ¿ 99,7)], a los 12 meses [98,7% (IC95%: 97,4 ¿ 99,6)] un mes después de la 3ª dosis, siendo máxima a los 24 meses [98,9% (IC95%: 97,6 ¿ 99,9)] al mes de la cuarta dosis, en comparación con la tasa de seroconversión que alcanzaron los sujetos vacunados sin infección previa al mes [98,9% 95,5% (IC95%: 93,2 ¿ 97,9)], 12 meses [97,1% (IC95%: 95,8 ¿ 99,1)] y 24 meses [98,4% (IC95%: 97,2 ¿ 99,6)] sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de comparación.

Efectos adversos y reactogenicidad

Se registraron los efectos adversos de 2157 participantes en el estudio (729 hombres y 1428 mujeres), de ellos, el 75,3% (IC95%: 65,6 ¿ 85,5) experimentó al menos una reacción adversa después de la primera dosis, el 79,1% (IC95%: 70,3 ¿ 88,4) después de la segunda dosis, el 81,8% (IC95%: 76,7 ¿ 87,4) después de la tercera dosis y el 84,4% (IC95%: 80,8 ¿ 88,9) después de la cuarta dosis.

El análisis de la reactogenicidad total de la vacuna mostró que el número de reacciones observadas por los participantes tras la cuarta dosis tuvo una media (M): 3,50 y una desviación típica (DT): 2,3; Después de la tercera dosis (M=3; DT=2,1); tras la segunda dosis (M=2,10; DT=2,07) fueron significativamente mayores que tras la primera dosis (M=1,22; DT=1,11; $p<0,001$). Las mujeres tuvieron un mayor número de reacciones que los hombres tras la primera dosis de la vacuna ($p<0,001$). En cuanto a la edad, los participantes de 65-69 años tuvieron una mayor reactogenicidad en todas las dosis que el resto de grupos de edad ($p=0,012$). Finalmente, controlando por el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19, en la regresión lineal se observó que una alta reactogenicidad a la primera dosis estuvo relacionada con una mayor reactogenicidad en la segunda dosis de la vacuna ($\beta=0,34$ [IC95%: 0,23-0,45]; $p<0,001$); en la tercera ($\beta=0,42$ [IC95%: 0,34-0,55]; $p<0,001$) y en la cuarta dosis ($\beta=0,56$ [IC95%: 0,42-0,64]; $p<0,001$).

Evolución de la enfermedad COVID-19 en pacientes antes de la vacunación

La evolución de la enfermedad por COVID-19 en los enfermos antes de la vacunación: de los 2157 residentes en centros de mayores incluidos en el estudio, el 22,5% (IC95%: 20,8 ¿ 14,2), fueron diagnosticados de COVID-19 en los 90 días previos a la vacunación (N=485). El 70,72% (IC95%: 67,9 ¿ 73,3) fueron mujeres con una edad media de 82,35 años (desviación típica = 10,87). El 58% fueron sintomáticos (N=281), la mayoría tuvieron síntomas leves y fueron tratados y seguidos en las residencias de ancianos según se muestra en la figura 25. Del total de los pacientes sintomáticos, el 35% (N=98) precisaron ingreso hospitalarios con neumonía bilateral. El síntoma más frecuente fue la tos y el síntoma más grave fue la disnea. Del total de pacientes ingresados, 15

ingresaron en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y de éstos, 5 fueron intubados. La duración media de la enfermedad fue de 14 ± 7 días. De todos los pacientes diagnosticados de infección previa al 99% les recomendaron vacunarse al mes de haber pasado la enfermedad por COVID-19. El 99% desarrollaron anticuerpos Ig G postvacunal al mes, conservándolos el 95% a los 3 meses y el 88 % a los 6 meses.

Factores de Riesgo asociados a COVID-19:

La enfermedad cardiovascular (25,9%), hipertensión arterial (21,1%), Asma/EPOC (11,9%), diabetes mellitus (11,9%) y demencia (5,4%) fueron los factores de riesgo más asociados a padecer enfermedad por COVID-19 en las personas que viven en centros sociosanitarios en la cohorte estudiada.

Grado de satisfacción:

En cuanto al grado de satisfacción, el 48,2% estuvieron totalmente de acuerdo con la información de la seguridad y efectos secundarios sobre la vacuna recibida, el 76,3% sobre el número de dosis y los intervalos de vacunación, el 75,7% con la información de los puntos y horarios de vacunación y para el 21,8% hubo muchas dudas y poca claridad en todo el proceso. El 98% calificó a los equipos de vacunación como Buena/Muy Buena/Excelente; siendo excelente la organización, la calidad técnica, la actitud empática y facilitadora, la capacidad de resolución de problemas y profesionalidad de los equipos de vacunación en el 95,2%, 98,5%, 96,6%, 94,6% y 97,9% respectivamente. Después de su experiencia el 94,7% (IC95%: 89,7 ¿ 99,6) recomendó la vacunación a otras personas.

Conclusiones

Este estudio confirma el alto beneficio de la vacunación en personas mayores que viven en residencias de ancianos, reduciendo el riesgo de infección hasta en un 83% y evitando hasta 16,9 casos/10.000 habitantes/día en personas sin infección previa por SARS-CoV-2. La efectividad vacunal y la tasa de seroconversión fueron muy altos, mantenida en tiempo hasta 9 meses, haciendo necesarias dosis de refuerzo en este grupo de personas, debido principalmente a la inmunosenescencia y al escape vacunal frente a nuevas variantes. Las vacunas RNAm fueron muy bien toleradas con reacciones adversas leves y de corta duración (24-48 horas). Se debe tener especial precaución con los sujetos que presentan enfermedad cardiovascular, HTA, Asma/EPOC, diabetes mellitus y demencia por ser los grupos de riesgo más desfavorables además de la edad. El grado de satisfacción con la información fue muy alto, por lo que estas personas recomiendan la vacunación a otros grupos de población después de su experiencia.