

INFORME

REDUCCIÓN DE MORTALIDAD POR VACUNAS EN INFECTADOS

COVID-19 EN URUGUAY:

ANÁLISIS PRELIMINAR DEL PERÍODO 1/1/2021 – 23/4/2021

23 de Mayo de 2021





REDUCCIÓN DE MORTALIDAD POR VACUNAS EN INFECTADOS COVID-19 EN URUGUAY: ANÁLISIS PRELIMINAR DEL PERÍODO 1/1/2021 – 23/4/2021

Informe realizado por el Grupo de Modelos y Ciencia de datos - GACH

Autor del informe: Dr. Juan Gil

Coordinador general: Dr. Fernando Paganini

Fecha: 23-05-2021

Introducción

El avance de la campaña de vacunación antiCOVID en la población uruguaya justifica la necesidad de evaluar si las vacunas administradas comienzan a evidenciar algún tipo de efecto respecto a la disminución de la mortalidad en personas infectadas por COVID-19.

Por tal motivo el grupo “Modelo y Ciencia de Datos del GACH” realizó un análisis preliminar a partir de una planilla de datos suministrada por el Gobierno (AGESIC).

Objetivo

El objetivo de este análisis consistió en comparar la mortalidad observada entre personas que contrajeron la infección habiendo recibido al menos una dosis de las vacunas disponibles, respecto a aquellas que se infectaron en ausencia de vacunación.



Metodología

La planilla de datos suministrada, según se nos informó, fue el resultado de cruzar distintas fuentes, procedentes de los sistemas siguientes:

1. SG-DEVISA del Departamento de Vigilancia en Salud del MSP (DEVISA).
2. Registro de vacunas del MSP donde figuran las personas vacunadas (con registro de fechas de 1era y 2da dosis, tipo de vacuna, edad y sexo).
3. Agenda de vacunación para vacunas antiCOVID.
4. Certificado de defunción electrónico del MSP (con registro de fallecidos y fecha de defunción).

Por lo tanto, esta planilla fusionada incluía:

- Mayores de 16 años, de ambos sexos, con diagnóstico de COVID entre el 1/1/2021 y el 23/4/2021 (fecha de resultado positivo del test).
- Personas vacunadas a partir del 1/3/21 con vacunas disponibles hasta el momento del corte de este análisis (23/4), vacunas de SINOVAC o PFIZER, pudiendo haber adquirido su infección en forma previa o posterior a primera o segunda dosis.
- Personas que adquirieron su infección por COVID sin haber recibido ninguna dosis vacunal.

Criterios metodológicos para la conformación de los grupos (cohortes) a comparar

Para responder al objetivo de este análisis, las siguientes 2 cohortes debían ser conformadas:

- Cohorte de “No vacunados”: personas sin haber recibido vacuna alguna y que contrajeron la infección por COVID-19 en el período de estudio
- Cohorte de “Vacunados”: personas que contrajeron la infección por COVID-19 posteriormente a haber recibido al menos la primera dosis de alguna de las vacunas.



El primer paso consistió en realizar algunos “ajustes metodológicos” para lograr comparabilidad entre cohortes, tomando en consideración las siguientes premisas:

- Las personas que cursaron infección por COVID en forma previa a ser vacunadas no debían ser incluidas en el análisis, dado que la vacuna puede potenciar el efecto sobre la inmunidad de la persona y por ende sobre su pronóstico vital (evento a comparar entre grupos). No tomar esto en cuenta podría introducir un sesgo de confusión.
- Debido a la naturaleza retrospectiva de este análisis, debemos tratar de “emparejar” lo más posible las distintas trayectorias individuales o tiempos de seguimiento (tiempo entre el diagnóstico de la infección y muerte o fin de seguimiento para aquellos que no fallecen). Estos tiempos deberán ser lo más similares posibles entre grupos, y suficientes para que los fallecimientos se hayan constatado luego del contagio.
- La muerte deberá estar relacionada al curso de la enfermedad activa por COVID-19 (y no a otra causa posible). Para ello deberá limitarse en el tiempo, y el seguimiento no deberá ir más allá de una supuesta recuperación de la enfermedad.

Criterios de exclusión

De acuerdo a lo visto precedentemente, se procedió a:

- Excluir a las personas que cursaron la infección en forma previa a ser vacunadas.
- Excluir a aquellas personas con tiempos de seguimiento mayores a 40 días.
- Excluir aquellos casos con fecha de diagnóstico posterior al 13/4 (basado en que el corte de los datos es al 23/4 y que la mediana de tiempo entre diagnóstico y muerte ronda los 9 días, entre los fallecidos).



Estimación del potencial efecto de las vacunas

Debido al escaso número de personas que cumplieron los 15 días luego de la segunda dosis (n=149), se decidió igualmente evaluar si podía comenzar a observarse algún tipo efecto temprano sobre la reducción de mortalidad, aun sin completarse los esquemas previstos para cada vacuna. Para ello, se buscó entonces evaluar:

- El efecto global de las vacunas (sin discriminar el tipo de vacuna recibida) en la población.
- El efecto global en función del número de dosis recibida y del tiempo transcurrido al momento de infectarse, tomando como punto de corte 20 días: Infectados con resultado antes o después de los 20 días de su primer dosis.
- El efecto según tipo de vacuna recibida y franja etárea perteneciente.

Cohortes finalmente definidas

Luego de las precisiones explicitadas anteriormente, las cohortes a comparar quedaron definidas de la manera siguiente:

1. No vacunados e infectados entre 1/1/2021 – 13/4/2021.
2. Vacunados con diagnóstico de COVID dentro de los primeros 20 días posteriores a la primera dosis.
3. Vacunados con diagnóstico de COVID luego de los 20 días de haber recibido la primera dosis.

VARIABLES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables presentes en la planilla eran las siguientes: edad, sexo, fecha de resultado test COVID, tipo de vacuna recibida, fechas de las dosis 1 y 2, status vital de la persona y eventualmente, fecha de defunción.

En vistas al análisis, armado de las cohortes y consideraciones metodológicas, fueron definidas otras variables, a saber: intervalo entre primera dosis recibida e infección por COVID, intervalo inter-dosis y tiempo de seguimiento, definido como el intervalo entre el diagnóstico de la infección y la muerte de la persona (en caso de suceder) o la fecha de fin de seguimiento (fecha de corte de la planilla -23/4).

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizaron proporciones para resumir variables de tipo cualitativo y medias/medianas para las cuantitativas.



Para la comparación de proporciones entre grupos se utilizó el test de Chi-cuadrado y el test de Student o ANOVA en el caso de las variables cuantitativas. Para la comparación ajustada de la proporción de fallecidos entre cohortes se utilizó un modelo de regresión logística, tomándose como referencia la cohorte de mayor riesgo (no vacunados) y estimando la eventual reducción del riesgo de los vacunados a través del odds ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95). Se tomaron como variables de ajuste únicamente el sexo y el tipo de vacuna recibida, dado que no se contaba con otras en la base.

En todos los casos se utilizó un nivel de significación del 5% para los test estadísticos y los datos fueron procesados a través del software estadísticos SPSS, versión 24.

Resultados

La base original presentaba un total de 131.485 personas, quedando finalmente incluidas para el análisis 87.822 personas. Las personas excluidas del análisis presentaban características similares en cuanto a edad y sexo, únicas variables posibles de ser comparadas.

La distribución de las personas incluidas en el estudio, por tipo de vacuna recibida y tipo de dosis, se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de personas incluidas en análisis según tipo de vacuna y dosis recibidas.

	Dosis 1 (solo)	Dosis 2	Total
Pfizer	3.485	573	4.058
Sinovac	11.946	2.167	14.113
Total	15.431	2.740	18.171
No vacunados	---	---	69.651
TOTAL			87.822

Las cohortes definidas con su correspondiente efectivo, se muestran a continuación:

1. No vacunados que se infectaron en el período estudiado: 69.651
2. Vacunados con diagnóstico de COVID dentro de los primeros 20 días posteriores a la primera dosis: 11.372
3. Vacunados con diagnóstico de COVID luego de los 20 días de haber recibido la primera dosis: 6799

Del total de las personas incluidas en el análisis, un 47% fueron de sexo masculino, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a la distribución del sexo según cohortes: 48% de hombres entre los no vacunados y 44% en las 2 restantes cohortes ($p=0,428$).

En cambio, la distribución de edades de las personas en cada cohorte fue distinta y se muestra en la **figura 1**. Se aprecia claramente que la mediana de edad de los “no vacunados” se encuentra por debajo de la de los grupos vacunados (38 años vs. 52 y 53 años respectivamente). Esta diferencia es esperable debido a la existencia de grupos priorizados por mayor edad en el cronograma de vacunación establecido por el Ministerio de Salud.

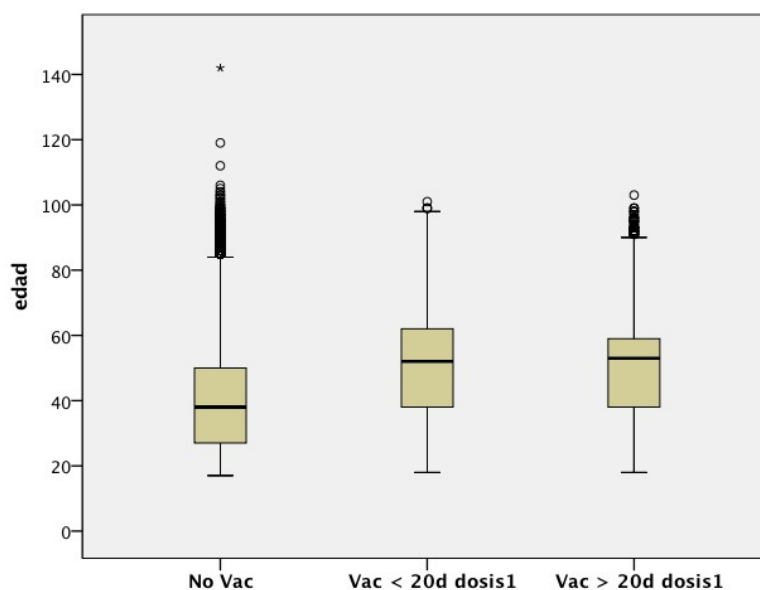


Figura 1. Box-plot mostrando la distribución de edades entre las 3 cohortes evaluadas.



Debido a esta diferencia de edad constatada entre grupos, la comparación de mortalidad entre cohortes debió ser realizada por franjas etarias, debido a que la probabilidad de fallecer se incrementa con la edad. Para ello, fueron definidas las siguientes franjas etarias (en años): menores de 30, 31-50, 51-70, 71-80 y 81 o más. Los resultados de la comparación de la proporción de fallecidos entre cohortes, para las 5 franjas etarias definidas, se muestran en la **figura 2**.

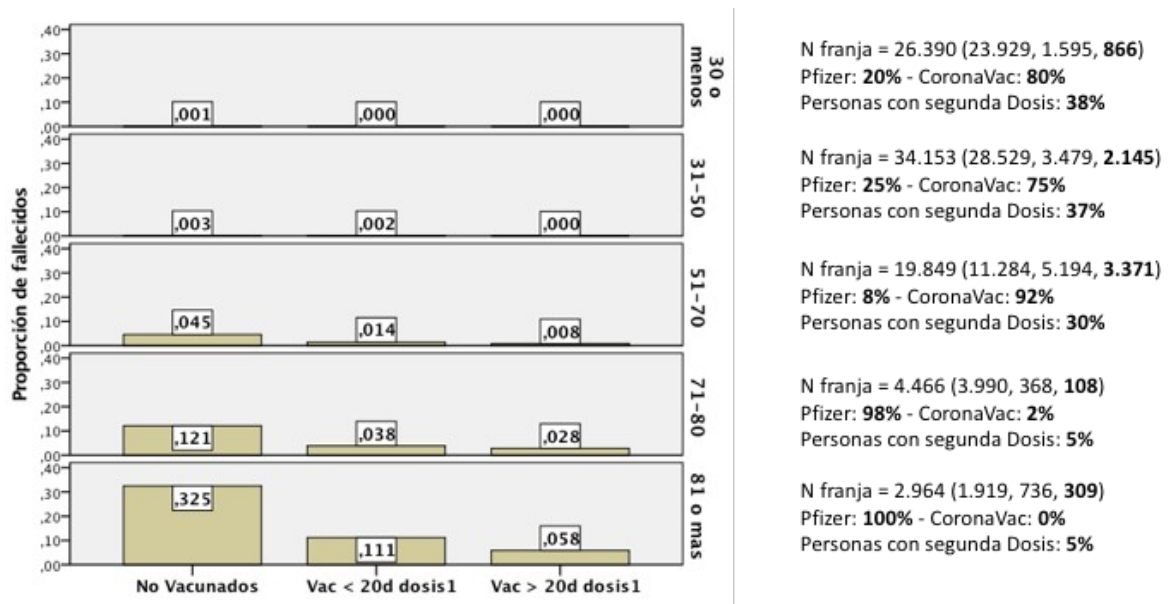


Figura 2. Comparación de la proporción de fallecidos entre las cohortes evaluadas, según franja etaria. A la derecha del gráfico, se complementa con datos del tamaño de cada franja (N) y de las sub-cohortes entre paréntesis, así como el porcentaje del tipo de vacuna y segundas dosis recibidas.

En menores de 30 años, no se aprecian diferencias significativas en cuanto al porcentaje de fallecidos entre grupos (0,1% en No Vac vs. 0,0% en vacunados; $p=0,512$). Cabe aclarar que esta franja presenta ya de por sí una muy baja mortalidad en general, y por ende, para llegar a observar alguna diferencia (en caso de existir), deberíamos contar con una gran cantidad de personas seguidas (no es el caso).



En la franja 31-50, se observa una reducción significativa de la mortalidad en el grupo de infectados luego de 20 días de la primera dosis (**0% vs. 0,3%** en grupo No Vacunado; $p=0,037$).

En la franja 51-70, se observa una reducción significativa del porcentaje de fallecidos en el grupo de infectados luego de 20 días de la primera dosis (**0,8% vs. 4,5%** en grupo No Vacunado; $p<0,001$).

Ajustando dicha comparación por sexo y tipo de vacuna recibida, a través del modelo de regresión logística, se observa que las chances de fallecer se reducen aproximadamente 6 veces si la infección se produce luego de los 20 días de la primera dosis, respecto al grupo No Vacunado (**OR=0,172**; IC95: 0,117-0,254).

En la franja 71-80, se observa también una reducción significativa del porcentaje de fallecidos en el grupo de infectados luego de 20 días de la primera dosis (**2,8% vs. 12,1%** en grupo No Vacunado; $p<0,001$). Ajustando dicha comparación por sexo y tipo de vacuna recibida, se observa que las chances de fallecer para esta franja, se reducen aproximadamente en 5 veces respecto a los no vacunados (**OR=0,215**; IC95: 0,068-0,679).

En mayores de 80 años, se observa también una reducción significativa del porcentaje de fallecidos en el grupo de infectados luego de 20 días de la primera dosis (**5,8% vs. 32,5%** en grupo No Vacunado; $p<0,001$). Ajustando dicha comparación por sexo y tipo de vacuna recibida, se observa que las chances de fallecer para esta franja, se reducen aproximadamente en **más de 7 veces** respecto a los no vacunados (**OR=0,133**; IC95: 0,182-0,216).

Para finalizar, y a modo de realizar una aproximación al eventual efecto “solo” de la primer dosis de cada una de las vacunas sobre la mortalidad, fueron excluidas las personas que habían recibido la segunda dosis y se reiteró el mismo análisis. Con esta modificación, el grupo de infectados luego de los 20 días de la primera dosis, contuvo a personas que solo recibieron 1 dosis. También se excluyó para esta comparación, al grupo de infectados con menos de 20 días de primera dosis, dado que el mayor interés recayó en tratar de identificar si alguna de las 2 vacunas involucradas, mostraba un efecto diferencial al cado de los 20 días de su primera dosis.

Los principales resultados de esta comparación de mortalidad por franja etaria y tipo de vacuna recibida, se muestran en la tabla 2.



Tabla 2. Comparación de mortalidad por franja etaria y tipo de vacuna recibida en personas que recibieron una única dosis y se infectaron más allá de los 20 días de haberla recibido.

Franja 31-50 (N=29.882)			
	No vacunados (N=28.529)	PFIZER (N=278)	SINOVAC (N=1075)
	n (%)	n (%)	n (%)
Fallecidos	80 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Edad (mediana)	40	40	41
Franja 51-70 (N=13.646)			
	No vacunados (N=11.284)	PFIZER (N=160)	SINOVAC (N=2.202)
	n (%)	n (%)	n (%)
Fallecidos	510 (4,5)	0 (0,0)	26 (1,2)
Edad (mediana)	59	57	58
Franja 71-80 (N=4.092)			
	No vacunados (N=3.990)	PFIZER (N=96)	SINOVAC (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)
Fallecidos	483 (12,1)	2 (2,1)	1 (16,7)*
Edad (mediana)	75	77	71**
Franja > 80 (N=2.213)			
	No vacunados (N=1.919)	PFIZER (N=294)	SINOVAC (N=0)
	n (%)	n (%)	n (%)
Fallecidos	623 (32,5)	18 (6,1)	s/d
Edad (mediana)	86	87	s/d

* Atención: la estimación es imprecisa y puede estar sesgada debido al muy bajo número de personas evaluadas.

** Las 6 personas del subgrupo tenía la misma edad.

Como se puede apreciar, los beneficios de la vacunación sobre la reducción de mortalidad también se logran apreciar en aquellas personas que solo recibieron una única dosis y se infectaron luego de 20 días de haberla recibido, para las distintas franjas etarias.

Respecto al eventual efecto diferencial de ambas vacunas, solo podemos interpretar lo observado en las franjas 31-50 y 51-70, dado que son las únicas que presentan un número suficiente de ambas que las haga comparables. De forma preliminar, estos datos parecerían indicar que la vacuna de Pfizer podría estar proporcionando un efecto levemente superior respecto a la de Sinovac, en términos de prevención o reducción de mortalidad, para las franjas evaluadas.



Discusión

Si bien se trata de un análisis preliminar con los primeros datos sobre vacunación, pero bajo el supuesto de la consistencia de los datos suministrados, se trata de resultados auspiciosos.

Desde el punto de vista metodológico y estadístico, cabe aclarar en primer lugar que los grupos o cohortes comparadas pudieron ser ajustados únicamente por sexo, edad y tipo de vacuna, debido a que no existían otras variables posibles de utilizar en la base suministrada, como por ejemplo comorbilidades o condición clínica particular de las personas entre grupos, que pudieran condicionar en mayor o menor medida el desenlace estudiado (muerte) en alguno de los grupos (eventual sesgo de confusión). De todas formas, tampoco existe evidencia contraria en cuanto a pensar que los grupos estuvieran desbalanceados por algún factor en particular, por lo que tampoco invalidaría los resultados observados.

En segundo lugar, también es importante tomar en cuenta el hecho que tampoco hubo forma de valorar la representatividad de los grupos o cohortes conformadas (eventual sesgo de selección), debido a que el criterio principal de inclusión a la cohorte general, fue el hecho de infectarse en el período estudiado. De acuerdo con lo aprendido de esta epidemia, tampoco existe evidencia que haga pensar que la probabilidad de contagio esté ligada a alguna condición de la persona en particular, por lo que no habría razón para la existencia de un sesgo de este tipo.

Respecto a la diferencia de mortalidad también observada entre aquellos infectados con menos de 20 días de haber recibido la primera dosis (respecto a los no vacunados), es un hallazgo a tomar “con pinzas”, dado que no tenemos evidencia ni hipótesis plausibles, que puedan explicarla.

En términos generales, y dado que se trata de un primer análisis preliminar con hallazgos muy auspiciosos, éstos deberán ser confirmados con una mayor cantidad de datos y seguimiento de las personas que se van vacunando, con la posibilidad de armar cohortes de sujetos que estén “completamente inmunizados” (>15 días de la segunda dosis) para las distintas vacunas analizadas.



Para terminar, es importante recordar que el objetivo principal de este análisis fue evaluar la eventual efectividad de las vacunas en su conjunto para reducir la mortalidad asociada al COVID, por lo que no buscó específicamente comparar la efectividad entre las vacunas disponibles respecto a este desenlace.

Conclusiones

Este trabajo presenta los resultados del primer análisis preliminar de resultados de la vacunación respecto a la eventual capacidad de las vacunas administradas en nuestro país para reducir la mortalidad asociada a la infección por SarsCov-2.

Como conclusión principal de este trabajo, se podría afirmar preliminarmente que las personas mayores de 50 años que se infectaron luego de los primeros 20 días de haber recibido la primera dosis de la vacuna, mostraron unas 4 a 5 veces menos chance de fallecer respecto a las personas que se infectaron sin estar vacunadas.

Otra conclusión relevante de este análisis se basa en indicar que la vacuna de Pfizer podría estar proporcionando una mayor protección temprana respecto a la de Sinovac, en términos de prevención o reducción de mortalidad entre personas de 31 a 70 años que, habiendo recibido una única dosis, se infectaron luego de 20 días de haberla recibido.