



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

"Impacto de la vacunación en la neumonía grave por COVID-19"

Tesis

Como parte de los requisitos para obtener el Grado de
MEDICINA INTERNA

Presenta:
Karen Michelle Lara Cruz

Dirigido por:
Dr. Martín De Jesús Reyna Ramírez

Med. Esp. Martín de Jesús Reyna Ramírez
Presidente

_____ Firma

Dra. Sandra Margarita Hidalgo Martínez
Secretario

_____ Firma

Med. Esp. Dayana Stephanie De Castro García
Vocal

_____ Firma

Med. Esp. José Juan García González
Suplente

_____ Firma

Mtra. Lilia Susana Gallardo Vidal
Suplente

_____ Firma

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Noviembre, 2024
México.

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciatario no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciatario.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.

RESUMEN

Introducción: La pandemia por COVID-19 provocó una gran crisis sanitaria con tratamientos limitados y muchos experimentales. El desarrollo de vacunas permitió reducir el contagio y los ingresos hospitalarios. Posteriormente, se encontraron asociaciones entre la vacunación y la disminución de la enfermedad grave. Entender como las vacunas afectan el curso clínico en estos pacientes no solo amplia el conocimiento existente, sino permite abordar estrategias clínicas que mejoren la atención. **Objetivo:** Evaluar el impacto de la vacunación en el desarrollo de la neumonía grave por COVID-19. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo en pacientes con COVID-19 ingresados en el Hospital General Regional No.2 “El Marqués” entre abril y diciembre del 2021. La muestra consistió en 226 pacientes, divididos en grupos de vacunados y no vacunados mediante muestreo aleatorio estratificado. Se recolectaron datos sobre variables demográficas, esquema y marca de vacuna, días de estancia hospitalaria, uso de cánulas de alto flujo, ventilación mecánica invasiva, gravedad de la enfermedad, comorbilidades y defunciones. La información se registró en una hoja de recolección. El análisis estadístico incluyó medidas descriptivas y estadística inferencial para calcular el riesgo relativo con intervalos de confianza, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox, se consideró un criterio de significancia estadística una $p <0.05$ **Resultados:** Se obtuvo la mayoría de los pacientes hombres en un 56.6%, mayores de 65 años en un 24,7%, con escolaridad primaria en un 29.6%. La comorbilidad mayor fue la hipertensión en un 43,3%. La mayoría de los pacientes se encontraban dentro de la clasificación grave para la enfermedad en un 88.1%, el riesgo relativo para neumonía grave se obtuvo de 0,144, no hubo resultados significativos para los esquemas completo o incompleto. El riesgo relativo para CNAF fue de 0,437, para la ventilación mecánica invasiva de 0.244 y para la mortalidad de 0.269. Se evidenció como la obesidad, aumenta el riesgo, para VMI y mortalidad. **Conclusiones:** Esta investigación demostró que la vacunación contra COVID-19 ofrece una protección significativa contra la neumonía grave, así como sus complicaciones asociadas incluyendo la muerte.

(Palabras clave: Vacuna, COVID-19, neumonía, mortalidad)

SUMMARY

Introduction: The COVID-19 pandemic caused a significant health crisis with limited and many experimental treatments. The development of vaccines allowed for a reduction in transmission and hospital admissions. Subsequently, associations were found between vaccination and decreased severe disease. Understanding how vaccines affect the clinical course in these patients not only expands existing knowledge but also enables the development of clinical strategies that improve care.

Objective: To evaluate the impact of vaccination on the development of severe pneumonia due to COVID-19. **Materials and methods:** A retrospective cohort study was conducted on COVID-19 patients admitted to the General Regional Hospital No.

2 "El Marqués" between April and December 2021. The sample consisted of 226 patients, divided into vaccinated and unvaccinated groups through stratified random sampling. Data were collected on demographic variables, vaccination scheme and brand, length of hospital stay, use of high-flow nasal cannulas, invasive mechanical ventilation, disease severity, comorbidities, and deaths. Information was recorded on a collection sheet. Statistical analysis included descriptive measures and inferential statistics to calculate relative risk with confidence intervals; Kaplan-Meier curves and Cox regression were used, considering a significance criterion of $p < 0.05$. **Results:** The majority of patients were male (56.6%), over 65 years old (24.7%), and had primary education (29.6%). The most common comorbidity was hypertension (43.3%). Most patients fell within the severe classification for the disease (88.1%). The relative risk for severe pneumonia was 0.144, with no significant results for complete or incomplete vaccination schemes. The relative risk for high-flow nasal cannula use was 0.437, for invasive mechanical ventilation it was 0.244, and for mortality it was 0.269. It was evident that obesity increases the risk for invasive mechanical ventilation and mortality. **Conclusions:** This research demonstrated that vaccination against COVID-19 offers significant protection against severe pneumonia, as well as its associated complications, including death.

(Keywords: Vaccine, COVID-19, pneumonia, mortality)

DEDICATORIAS

A ti mamá, mi instructora de vuelo, me has impulsado a soñar toda la vida y me mantienes en pie a pesar del viento en contra.

A ti papá, mi ejemplo de esfuerzo y perseverancia, me has demostrado que no hay límites para lo que se quiere lograr.

A ti hermanito, por ponerle música a mi vida.

A las estrellas más bonitas del cielo, mis abuelos.

AGRADECIMIENTOS

Mi sincero agradecimiento a todas las personas que han sido una pieza clave para la realización de esta tesis.

A mi director de tesis, por su apoyo y guía durante este proceso. Su dedicación y enseñanza fueron fundamentales.

A mis profesores del programa de especialidad, quienes contribuyeron significativamente a mi formación académica, gracias por compartir su conocimiento y experiencia.

Quiero agradecer a mi familia por su amor y apoyo incondicional, nada de esto sería posible sin ustedes. Creen en mí mucho más de lo que yo lo hago, son mi fuente de fortaleza, motivación e inspiración. Todo es más fácil junto a ustedes. ¡Gracias!

ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de figuras y tablas	viii
Abreviaturas y siglas	ix
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
III. Fundamentación teórica	20
III.1 COVID-19	20
III.2 Epidemiología	21
III.3 Fisiopatología	23
III.4 Presentación clínica	23
III.5 Diagnóstico	25
III.6 Tratamiento	26
III.7 Vacunación	27
IV. Hipótesis	32
V. Objetivos	34
V.1 General	34
V.2 Específicos	34
VI. Material y métodos	35
VI.1 Tipo de investigación	35
VI.2 Población	35
VI.3 Muestra y tipo de muestreo	35
VI.4 Criterios de selección	36
VI.5 Variables	36
VI.6 Técnicas e instrumentos	40

VI.7 Procedimientos	40
VI.8 Análisis estadístico	40
VI.9 Consideraciones éticas	41
VII. Resultados	43
VII.1 Características demográficas	43
VII.2 Riesgo relativo asociado al estado de vacunación	49
VII.3 Riesgo acumulado y supervivencia	50
VIII. Discusión	57
IX. Conclusiones	62
X. Propuestas	63
XI. Bibliografía	64
XII. Anexos	86

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura o Tabla	Página
III. 1 Virus del SARS – CoV2	20
III. 2 Factores de riesgo	22
III. 3 Clasificación de COVID-19	24
III. 4 Vacunas aprobadas por COFEPRIS	29
VI. 1 Tamaño de la muestra	35
VI. 2 Variables	36
VII. 1 Características demográficas de los pacientes	43
VII. 2 Porcentaje de persona con alguna comorbilidad entre ambas cohortes	45
VII. 3 Porcentaje de comorbilidades con respecto a estado de vacunación	46
VII. 4 Esquema de vacunación	47
VII. 5 Relación entre marca de vacunas y esquema de vacunación	48
VII. 6.1 Riesgo relativo para el desarrollo de neumonía grave	49
VII. 6.2 Riesgo relativo para el uso de CNAF, VMI y mortalidad	49
VII. 7.1 Riesgo acumulado de neumonía grave por estado de vacunación	50
VII. 7.2 Riesgo acumulado de uso de CNAF por estado de vacunación	51
VII. 7.3 Riesgo acumulado de uso de VMI por estado de vacunación	51
VII. 7.4 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia para estado de vacunación	52
VII. 8 Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox	53
VII. 9.1 Riesgo acumulado de neumonía grave por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión	54
VII. 9.2 Riesgo acumulado de uso de CNAF por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión	55

VII. 9.3	Riesgo acumulado de ventilación mecánica invasiva por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión	55
VII. 9.4	Supervivencia acumulada por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión	56

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ACE-2: Receptor de enzima convertidora de angiotensina

ARN: Ácido Ribonucleico

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero

CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades

CNAF: Cánulas nasales de alto flujo

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

HR: Hazard ratio

IFN: Interferón

IL: Interleucina

kDa: Kilo dalton

MERS-CoV: Síndrome respiratorio coronavirus del Oriente Medio

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PCR-RT: prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real

PEEP: Presión positiva al final de la exhalación

RR: Riesgo relativo

SARS COV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus tipo 2

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SIRA: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

SpO₂: Saturación periférica de oxígeno

TMPRSS2: Proteasa transmembrana de serina tipo 2

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VIH: Virus de inmunodeficiencia humano

VMI: Ventilación mecánica invasiva

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ocasionó una gran crisis sanitaria, la propagación tan rápida del virus y la capacidad para causar enfermedad grave, desbordaron los sistemas de salud. En México, llegó a desplazar las principales causas de muerte, alcanzando cifras alarmantes.

Esta enfermedad tuvo implicaciones no solo en la salud física de las personas, sino también en el contexto social y económico, exacerbando desigualdades preexistentes. En áreas rurales, la falta de infraestructura limitó el acceso a la salud y dificultó la educación a distancia, mientras que el confinamiento llevó una disminución de ingresos significativa. La pérdida de seres queridos alteró profundamente las dinámicas familiares, generando un gran impacto emocional. Además, la salud mental se vio afectada con aumento de la ansiedad y la depresión, exacerbadas por la incertidumbre ante la crisis existente.

Al ser una enfermedad emergente, los tratamientos disponibles eran limitados y experimentales. Inicialmente, el distanciamiento social, ayudó a frenar su propagación, sin embargo, esta medida resultó insostenible a largo plazo. Con el avance de la investigación científica llegaron las vacunas, desarrolladas en tiempo récord.

La vacunación surgió como una estrategia que inicialmente buscaba limitar el contagio, lo que trajo disminución de los ingresos hospitalarios tras su implementación. Posteriormente, se encontraron asociaciones entre la vacunación y la disminución de presentar enfermedad grave, así como sus complicaciones como el requerimiento de ventilación mecánica, y la muerte asociada.

Esta investigación tiene como objetivo evaluar el impacto de la vacunación en pacientes hospitalizados con neumonía. Para ello, se analizaron aspectos clínicos, incluyendo la gravedad de la enfermedad, el uso de oxígeno suplementario por cánulas de alto flujo, el requerimiento de ventilación mecánica y la muerte asociada a COVID-19. Asimismo, se consideraron factores de riesgo como las

comorbilidades y la inmunosupresión, con el fin de comprender su implicación en los resultados finales.

No solo es crucial abordar esta investigación desde la perspectiva epidemiología actual, sino también el impacto futuro en la supervivencia de los pacientes afectados por COVID-19. Entender como las vacunas afectan el curso clínico de esta enfermedad permite desarrollar estrategias clínicas que mejoren la atención y los resultados en nuestra población, basada en la evidencia.

En nuestro medio, no se ha realizado una comparativa acerca del impacto de la vacunación con respecto a la evolución clínica dentro del hospital. Esta falta de información es lo que motiva esta investigación.

II. ANTECEDENTES

En Diciembre de 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, se produjo un brote de un nuevo coronavirus denominado Coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). Los primeros casos reportados se dieron en personas que habían estado en un mercado donde se comercializaban animales vivos. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que se trataba de una pandemia. (Gandhi et al., 2020; World Health Organization, 2020)

Previo a este periodo, los coronavirus eran considerados inofensivos, ya que únicamente provocaban síntomas leves asociados al resfriado común. Estos virus son ARN de cadena positiva, de gran tamaño y con envoltura; se clasifican en cuatro géneros: Alpha, Beta, Gamma y Delta coronavirus. (Paules et al., 2020). Los géneros Alpha y Beta son capaces de infectar a los seres humanos; dentro de los Beta, dos virus en particular pueden causar neumonía grave con insuficiencia respiratoria, y en algunos casos, llevar a la muerte: el SARS-CoV y el MERS-CoV. (Gandhi et al., 2020)

La mayor parte de estos virus se han identificado en murciélagos por lo cual se toman como su reservorio principal, además de contar con huéspedes intermediarios que facilitan su propagación. Para el SARS-CoV la forma de ingresar a las células humanas es a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2, por sus siglas en inglés), al unirse a su proteína S, que se encuentra en la envoltura. (Hu et al., 2021; Paules et al., 2020)

La transmisión se ha producido de persona a persona a través de partículas respiratorias que se liberan al toser, estornudar e incluso al conversar. Por esta razón, el distanciamiento físico contribuyó a disminuir los contagios en una etapa inicial de la pandemia. (Berlin et al., 2020; Gandhi et al., 2020) Esta medida podría reducir la mortalidad en hasta una 39% si se llevará a cabo de manera óptima; sin embargo, debido a las limitaciones económicas y a la infraestructura de los distintos países, en aquellos de ingresos bajos esta reducción se limitó a un 25.3%. (Walker et al., 2020)

El cuadro clínico de esta infección puede ir desde un cuadro leve hasta síntomas importantes que pueden comprometer la vida. De acuerdo con las guías mexicanas, los pacientes se han clasificado en tres categorías: leve, moderado y severo; esto ha ayudado al tratamiento y seguimiento de los casos. (*Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, 2021*)

Para los pacientes graves, el sello distintivo es la saturación de oxígeno menor del 90%. Aquellos en estado crítico requieren tratamiento de soporte vital, como ventilación mecánica o uso de vasopresores, y presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis o choque séptico. Por el contrario, quienes no cumplen con ninguna de estas características se consideran pacientes no graves. (*Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, 2021*)

Dentro de los factores que pueden contribuir con la gravedad, de acuerdo con un metaanálisis de estudios de cohorte realizado en Europa, la presencia de comorbilidades como neumopatía crónica, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes y enfermedades cardiovasculares se asoció con ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o muerte, además la obesidad se asoció un aumento del riesgo de requerir ventilación mecánica. (Bhargava et al., 2020; Vardavas et al., 2022)

En particular, la obesidad clase III se asocia con riesgo incrementado de mortalidad, con odds ratio de 1,67 en comparación con personas con peso normal. (Tadayon Najafabadi et al., 2023) Esto se alinea con lo que establecen las guías mexicanas, que además identifican como factores de riesgo la enfermedad renal crónica, embarazo y tabaquismo. (*Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, 2021*). En relación con la edad, los adultos mayores son una población de riesgo, ya que se ha demostrado que presentan un peor pronóstico en comparación con otros grupos etarios. (Y. Liu et al., 2020)

El primer caso registrado en México ocurrió en la capital, el 27 de febrero del 2020, se trataba de un hombre con síntomas respiratorios leves con antecedente de viaje reciente a Italia. Al día siguiente, se identificaron 2 casos más, igual con antecedente de viaje a Italia. (Suárez et al., 2020)

Hasta la semana 18 del 2023, 333 961 muertes confirmadas por COVID-19 se tienen acumuladas, el 91% fueron de 2020 al 2021 y el restante en 2022.(Secretaria de Salud, 2023)

La primera fase de vacunación arrancó el 24 de diciembre del 2020, enfocándose en trabajadores de la salud quienes eran la primera línea de atención frente a la enfermedad. Posteriormente, se extendió a personas mayores y luego a la población en general. La mayoría de las vacunas utilizó, como esquema primario, 2 dosis para lograr la máxima eficacia reportada de acuerdo con estudios clínicos. (Gobierno de México, 2021; Secretaría de Salud, 2020)

Una vacuna es una preparación destinada a inducir inmunidad contra una enfermedad, sin exposición directa, estimulando la producción de anticuerpos o utilizando otros mecanismos inmunológicos. (Santos, 2021) El desarrollo de una vacuna implica un proceso largo, la más rápida desarrollada, la tripe viral, implicó un periodo de aproximadamente 5 años. Este proceso comprende al menos 3 fases, con un posterior periodo de aprobación, manufactura y distribución. (O. Sharma et al., 2020) Pasaron poco más de 10 meses para que se iniciará la vacunación, (Secretaría de Salud, 2020) esto resalta el hecho que el desarrollo de la vacuna para esta enfermedad se dio en tiempo récord.

Existen distintos tipos de vacunas: basadas en el vector viral como son AZD1222/ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) y JNJ-78436735/AD26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson); basadas en ARN mensajero que utilizan secuencias modificadas seleccionadas del gen de proteína espiga como son BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) y ARNm-1273 (Moderna); y vacunas de virus como CoronaVac (Sinovan BioTech) y BIBP-CorV (Sinopharm), otras como Sputnik V, NVC-CoV2373 y Covaxin son utilizadas pero limitadas a algunos países. (Li et al., 2022; Mohamed et al., 2022; Sadarangani et al., 2021)

Dentro de las vacunas aprobadas por parte de COFEPRIS se encuentran: Abdala, AstraZeneca, Cansino, Covaxin, Janssen/J&J, Moderna, CoronaVac, Soberana 02, Soberana PI, Sputnik-V y Pfizer-BioNTech.(Secretaria de Salud, 2023)

La prevalencia de personas quienes se han aplicado más de 3 dosis tiene un patrón ascendente ligado a la edad, alcanzando un 61% en adultos mayores. La vacuna Pfizer fue aplicada con mayor proporción durante la primera y segunda dosis, mientras que en la tercera dosis se observó mayor aplicación de AstraZeneca. (Carnalla et al., 2023)

La eficacia de una vacuna evalúa el riesgo de enfermedad, en ensayos controlados, comparando vacunados de aquellos que se les administro un placebo. Por otra parte, la efectividad se establece en condiciones habituales de la práctica clínica. (Marco et al., 2021; World Health Organization, 2021) Por lo tanto, esta última es un reflejo del impacto real de la vacunación en una población.

Las vacunas modifican múltiples aspectos de la historia natural de esta enfermedad resultando efectivas para reducir la transmisión, la replicación viral y, especialmente, el riesgo de presentaciones graves, incluso disminuyendo la mortalidad. (Lewnard et al., 2021) Se ha visto una eficacia estimada de hasta el 95% de infecciones confirmadas por estudios de laboratorio que no es distinto a la protección después de la infección de natural que va de 89 a 95%. (Cromer et al., 2021)

No obstante, aún existe población sin vacunación. De acuerdo con un estudio realizado en India, los principales obstáculos en esta región fueron la inaccesibilidad a los centros de vacunación en un 38%, el miedo a vacunarse en un 21.8% y el escepticismo sobre la efectividad en un 13,9%. (Singh et al., 2021) En México, los motivos fueron efectos adversos en un 40,4%, desconfianza en un 29,4%, la poca efectividad en un 9,3% y creencias religiosas en un 2,1%. (Hernández-Solis et al., 2023)

A medida que aumentan la tasa de vacunación, los casos y las tasas de positividad tienen a disminuir, estableciendo que las vacunas podrían reducir la transmisión del virus. (Foxon, 2021) El mecanismo estudiado han sido el efecto de la carga viral, que se ha demostrado como un importante factor asociado a la enfermedad sintomática. Tan solo 12 días de recibir la primera dosis de la vacuna Pfizer, se observó una disminución considerable de la carga viral, de 2.8 a 4.5

veces, coincidiendo con el inicio temprano de la protección proporcionada por la vacuna. (Levine-Tiefenbrun et al., 2021)

Israel, uno de los primeros países en iniciar la vacunación, evidenció un cambio significativo tan solo 9 días después del comienzo de su campaña, con una disminución de casos y hospitalizaciones, sobre todo en las personas mayores, quienes fueron las primeras en recibir la vacuna. (Shilo et al., 2021) Al analizar los datos epidemiológicos en México, se observa una tendencia similar, con una disminución de las defunciones en los años posteriores a la vacunación. En 2020, las defunciones por semana eran en promedio de 3,292, con reducción del 84% en 2022 y del 95.5% en el 2023. (Secretaría de Salud, 2023)

En Países Bajos, se compararon pruebas positivas en contactos del hogar de pacientes no vacunados y vacunados encontrando un 31% y 11%, respectivamente. (de Gier et al., 2021) Esto tan bien fue corroborado en Navarra, España donde la incidencia fue mayor en contactos no vacunados en un 35.6% que en vacunados sobre todo en los que recibieron 2 dosis, con una disminución de hasta 12.1%. (Martínez-Baz et al., 2021)

De acuerdo con el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC), la infección por avance se refiere a la detección del antígeno del SARS-CoV2 en una muestra respiratoria obtenida de una persona con esquema de vacunación completo hace más de 14 días. Esta situación puede atribuirse tanto a factores relacionados con el virus como con el paciente, así como propiedades de la vacunación, como numero de dosis, el intervalo de administración entre otras aspectos. (Birhane et al., 2021; Hacisuleyman et al., 2021)

En los Estados Unidos, hasta el 30 de abril del 2021 se habían reportado un total de 10,262 infecciones por avance de las cuales el 10% requirió hospitalización y 2% fallecieron. (Birhane et al., 2021) En diferentes distritos de Odisha, India, se evaluaron a individuos con infección por avance, de los cuales el 9.9% requirió hospitalización. (Dash et al., 2022)

Un estudio comprendido entre 1 de enero 2020 al 28 de febrero del 2022 encontró que el riesgo de neumonía se redujo conforme aumentaron las dosis de las vacunas dando un OR de 0,44 para la primera dosis y de 0,12 para la tercera dosis. (Song et al., 2024)

Una cohorte en personal de atención médica que recibió distintos esquemas de vacunación de tipo ARNm, describió una efectividad del 91% con el esquema completo y del 81% con esquema parcial para la infección. Además, se observó atenuación de síntomas y una duración menor de la enfermedad. (Thompson et al., 2021)

En Israel, una cohorte retrospectiva, también, de profesionales de la salud reportó que el 52% de los no vacunados presentaron infección, este porcentaje se redujó a 46% después de la primera dosis llegando a solo un 2% al completar dos dosis, también como en estudios previos existió reducción en la tasa de síntomas un 85% en los días 15 a 28 después de la primera dosis. (Amit et al., 2021)

En un hospital general de Viena, Austria, se evaluó al personal de salud que recibió vacunación con Pfizer y AstraZeneca, encontrando un riesgo para infección del 0,34% y 0,32%, respectivamente, para los vacunados parcialmente, y aún más bajo para los vacunados completamente, llegando a menos de 0,06%. (Brunner-Ziegler et al., 2022) El estudio SIREN de Inglaterra estableció a Pfizer/BioNTech una efectividad del 70% a los 21 días después de la primera dosis y un 85%, 7 días posterior a la segunda dosis. (Hall et al., 2021)

Con una certeza alta, se encontró que tanto Pfizer, Moderna, J&J Janssen y Covaxin conferían una notable eficacia, siendo mayor la proporción para Moderna de hasta un 98,2%. (Graña et al., 2022) Esto se correlaciona con un metaanálisis realizado en 2022 que evidenció una mayor efectividad para esta vacuna del 98,1%, en comparación con otras como Pfizer o CoronaVac. (Zheng et al., 2022)

A pesar de que se ha corroborado en múltiples estudios los beneficios de la vacunación, sobre todo en la prevención del COVID grave aún, hay pacientes que lo presentan y requieren hospitalización médica.

De acuerdo con un metaanálisis, el riesgo relativo de tener COVID-19 grave en vacunados frente a no vacunados es de 0,12, con tasas de eventos graves que van de 0 a 0,01% para los vacunados y de 0,02 a 0,21% para los no vacunados. (Huang & Kuan, 2022) Un segundo metaanálisis, que incluyó 51 estudios, halló 97,4% de efectividad en la prevención de ingreso a UCI o enfermedad grave. (Zheng et al., 2022)

En México se realizó un estudio en un único centro encontrando una severidad menor en pacientes vacunados con menor requerimiento de oxígeno suplementario.(Hernández-Solis et al., 2023) En Israel, se evaluaron las hospitalizaciones graves o críticas y se descubrió que el 71,4% de los pacientes no estaban vacunados mientras que solo el 8,1% estaban completamente vacunados. Estos hallazgos indican una efectividad de la vacuna del 97,5%. (Haas et al., 2021)

En la India, se realizó un estudio de casos y controles que calculó una probabilidad del 18,2% de tener enfermedad grave en personas completamente vacunadas comparándolo con el 31,8% de los parcialmente vacunados y el 42,6% de los no vacunados. Otro aspecto importante de la vacunación completa fue que, durante la hospitalización, disminuida la probabilidad de progresar a enfermedad grave. (Singh et al., 2021)

Un estudio sobre vacunas de ARN mensajero observó que la gravedad fue significativamente menor en los casos de personas vacunadas con un OR ajustado de 0,36. (Tenforde et al., 2021) También se ha tomado en cuenta estudios de imagen como la tomografía computarizada, donde se encontraron puntuaciones más bajas para los pacientes completamente vacunados. (Wada et al., 2022)

Al valorar el desarrollo de enfermedad crítica con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), también se difirió entre esquemas, los que completaron todas las dosis requeridas tuvieron una frecuencia menor, con un 10%, en comparación con los esquemas incompletos o sin vacuna, con 18 y 21%, respectivamente. (Rodríguez-Borregán et al., 2023)

Es importante resaltar que la eficacia para COVID-19 grave es muy variable de acuerdo con el tipo de vacuna, variante del virus y tiempo. (Cromer et al., 2023)

Para la vacuna Moderna, se mostró una eficacia del 100%. (Baden et al., 2021) Mientras que para la vacuna de Pfizer-BioNTech, varía de 52% a 96,7%. (Amit et al., 2021; Thomas et al., 2021) Al evaluarla contra placebo se encontró una eficacia del 88,9%, OR 0,11, con disminución al 75% a los 7 días posteriores a la aplicación. (Polack et al., 2020) Otras vacunas como Sputnik, Sinopharm, Moderna, Cansino, Bharat y J&J mostraron una eficacia significativa contra la infección grave, alcanzando un riesgo relativo de hasta 0,01. (Toubasi et al., 2022)

Para evaluar la vacuna ChAdOx1 se realizó un estudio de casos y controles; uno de los hallazgos importantes fue que todos los que desarrollaron neumonía grave se encontraban dentro del grupo de control. (Voysey et al., 2021) Así mismo para la vacuna Moderna, todos los participantes que desarrollaron COVID grave también se encontraban en el grupo de control, con una efectividad del 94,1%. (Baden et al., 2021)

La vacuna Janssen, presentó eficacia de 76,7% para casos de críticos de COVID, dicha cifra aumentó hasta 92,4% a los 42 días después de la aplicación. De acuerdo con los cuestionarios sobre la gravedad de los síntomas, los pacientes vacunados tendían a reportar una puntuación más baja. (Sadoff et al., 2021).

Al analizar a lo largo del tiempo la ausencia de eventos de enfermedad grave o crítica, los vacunados presentaron una tasa mayor, con un hazard ratio (HR) ajustado de 0,41. El aumento de edad mostró un HR 1,5, y la presencia de más de cuatro comorbilidades un HR 2,85, ambas características de la población aumentaban este riesgo basal. (Butt et al., 2022)

A partir del día catorce, considerado como protección temprana, se observó una eficacia del 66,9% para COVID grave e incluso crítico. (Sadoff et al., 2021) El seguimiento entre los días 14 a 20 mostró una efectividad del 62%, aumentando hasta el 80% en los días 20 a 21, y alcanzando el 87% a los 7 días después de la aplicación de la segunda dosis, (Dagan et al., 2021)

En contraparte en el día doscientos se encontró una eficacia del 86%, que disminuyó hasta 62%, en mayores de 65 años.(Ssentongo et al., 2022) Otro estudio evidenció que el riesgo de infección grave comienza a aumentar a los seis meses después de aplicación, con un HR 1,5, con aumento del riesgo basal hasta 7 veces en personas de 80 años o más. (Meister et al., 2023)

Se ha documentado una disminución del 1,7% de efectividad por mes. (Cromer et al., 2023) Al compararlo por el momento en que ocurre esta enfermedad grave, se obtuvo una eficacia del 76,7% para su inicio posterior a 14 días y 85,4% para su inicio a los 28 días. (Sadoff et al., 2021)

Las dosis de refuerzo tuvieron un riesgo tres veces menor de hospitalización asociada a neumonía grave con un HR ajustado de 0,32. (Meister et al., 2023)

Evaluando las fases de pandemia con respecto a las distintas variantes, los pacientes quienes completaron todo el esquema de vacunación presentaban menos probabilidad de tener síntomas moderados a graves; (X. Yang et al., 2024) con un OR ajustado para la variante alfa de 0,33, para la variante delta de 0,44 y la variante ómicron de 0,61. (Lauring et al., 2022)

Un estudio en Francia encontró las principales comorbilidades para infección grave en vacunados: inmunosupresión en un 38%, enfermedad renal crónica en un 24%, insuficiencia cardiaca crónica en un 16% y enfermedad hepática crónica en un 3%. (Mirouse et al., 2023)

En México, se mostró que los hombres tenían un riesgo mayor de presentar enfermedad grave, con OR 1.66, sin embargo, este riesgo se redujó con la vacunación. Así mismo, las personas sanas quienes no se vacunaban tenían un riesgo incrementado con un OR de 2.13, como aquellos pacientes con hipertensión con un OR 2.66, receptores de trasplante de riñón con un OR 1.22 e infección de VIH con un OR 1.03. (García Sánchez et al., 2023)

Las cánulas de alto flujo (CNAF), se hicieron muy populares durante la época de la pandemia, permiten administrar grandes cantidades de oxígeno que no son posibles con dispositivos convencionales, como puntas nasales o mascarillas. Sin

embargo, no se han mostrado resultados significativos para la supervivencia y, en cuanto al riesgo de intubación, los hallazgos son contradictorios. (Burnim et al., 2022; Frat et al., 2022; García-Pereña et al., 2022; Le Pape et al., 2023) Se ha observado que con estos equipos los pacientes con PaFi más baja tienen más probabilidad de fracaso y progresar a ventilación mecánica. (K. Wang et al., 2020)

Hay escasos estudios que analizan la relación entre la vacunación y el uso de cánulas de alto flujo. Los pacientes vacunados tienen un HR de 0,45 contra requerir el uso de estos dispositivos. (Busic et al., 2022) En España, se encontró que aquellos pacientes con vacunación presentaron menor probabilidad de requerir CNAF, con un 20,6% contra un 33,5%, en los no vacunados. (Bernal et al., 2023)

Un estudio basado en un solo centro de pacientes con neumonía y tratados con CNAF, encontró a la vacunación con un efecto protector del 30% para la mortalidad. (Obradović et al., 2023)

Las vacunas han evidenciado disminuir la neumonía grave, lo que a su vez contribuye a disminuir la progresión a ventilación mecánica en los pacientes afectados, es decir, los pacientes vacunados requieren con menor frecuencia este apoyo ventilatorio. (Mirouse et al., 2023)

Tan solo en Israel hubo una reducción del 67% de ventilación mecánica. (Rinott et al., 2021) En Francia, al comparar ambos grupos de pacientes, se obtuvo mayor porcentaje en los no vacunados con un 70.7% contra los no vacunados con un 48%, a pesar de que la gravedad fue similar en ambos grupos. (Mirouse et al., 2023) En México, se reportó un OR de 0.67, lo que indica un efecto protector del 33%. (Pérez-Padilla et al., 2022)

Incluso se han llegado a encontrado porcentajes mayores, alcanzando hasta un 93,3% asociado con mayor probabilidad de estar vacunado. En contra parte la no vacunación se asocia con un OR de 6,44 de requerir ventilación mecánica. (Ikeokwu et al., 2023; Tenforde et al., 2021)

Al realizar la comparación por esquemas, se observa a la vacunación completa con mayor protección con respecto a los esquemas incompletos o ninguna

vacuna; sin existir diferencias entre los días de ventilador entre estos grupos. (Rodríguez-Borregán et al., 2023)

Durante la época de circulación de la variante delta, la eficacia de las vacunas de ARNm se mantuvo entre un 90 a un 99,6% desde los 14 días hasta los 6 meses. Sin embargo, durante la variante Ómicron las estimaciones de eficacia disminuyeron a 73,7%. (Arashiro et al., 2024; Tenforde, Self, et al., 2022)

Entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica, además de asociarse con una menor probabilidad de estar vacunado, también se detectó una relación con la obesidad que confería un OR de 3,16 así como la enfermedad cardiovascular previa con un OR 3,61. (Bernal et al., 2023)

La mortalidad se asocia inversamente al estado de vacunación, ya que existe un menor riesgo para los pacientes vacunados, con un OR ajustado de 0,77. (Huespe et al., 2023) En Europa se estimó que las vacunas salvaron 1,6 millones de personas, reduciendo las muertes un 59%. (Meslé et al., 2024)

En etapas tempranas de la vacunación se encontraron cifras del 91% en personas no vacunadas. (Tenforde et al., 2021) En fechas posteriores, se ha reportado en los vacunados una mortalidad de 5,1% con respecto al 8,3% de los no vacunados. (Baker et al., 2023) Estos resultados son consistentes a un estudio realizado en Estados Unidos, donde las cifras fueron similares, un 4% y 9,2%, respectivamente. (Tenforde, Patel, et al., 2022) En México se encontró un 25,1% de defunciones en pacientes no inmunizados. (Hernández-Solis et al., 2023)

Un esquema de vacunación completo tuvo un efecto protector contra la mortalidad del 20%, mientras que para el grupo sin vacunación la probabilidad de intubación o muerte fue del 59,6%. (Pérez-Padilla et al., 2022)

Al comparar diferentes tipos de vacunas, las basadas en ARNm confirmaron menor riesgo de COVID-19 que de vectores virales o virus inactivados. (Jesisibieke et al., 2023) De hecho, estas vacunas pueden llegar a una protección de hasta el 100% para la mortalidad. (Sharif et al., 2021) Las vacunas basadas en virus inactivados presentan un OR de 0,08 contra la muerte. (Law et al., 2023)

Con respecto a los esquemas de vacunación, la efectividad alcanzó un 99% para un esquema completo y de 58,4% para un esquema incompleto. (Zheng et al., 2022) En Chile se encontró una efectividad del 86,8% en los pacientes completamente inmunizados y de 46,1% de los pacientes parcialmente inmunizados. (Jara et al., 2021) Lo anterior es consistente, ya que la mortalidad se presentó en 12,4% de los pacientes con vacunación completa. (Haas et al., 2021)

Un metaanálisis realizado en 2021 halló que una dosis única previno el 53% de las muertes, y este porcentaje aumentaba con la aplicación de dos dosis, alcanzando una prevención del 95%. (Q. Liu et al., 2021) En Argentina, se alcanzó un porcentaje ligeramente más alto para una dosis única, de 74,5% mientras que un esquema de dos dosis alcanzó una eficacia del 98,3%. (Macchia et al., 2021)

Como ya se mencionó con anterioridad, la efectividad contra la muerte en personas completamente vacunadas es superior a los parcialmente vacunados, y esto puede variar de acuerdo con las variantes circulantes, durante el periodo alfa y delta fue de 93,83% y 85,91%, con un descenso a los 7 meses hasta 48,47%. (Homan et al., 2022)

Al valorar el tipo de vacuna, se encontró para la BNT162b2, con tres dosis, un riesgo relativo ajustado (RRa) de 0,10 a los 7 meses, y cambio a 0,25 a los 12 meses. Para la vacuna ARNm-1273, se encontró un RRa inicial de 0,07 que cambio a un RRa de 0,53 al año. (Lin et al., 2022)

Entre el día 14 al 20 posterior a la primera dosis, se observó una efectividad del 72% que alcanzó un porcentaje más alto, del 92%, a los 7 días después de la segunda dosis. (Dagan et al., 2021) En otro estudio, se obtuvieron hallazgos similares, con una efectividad del 70% después de los 14 días para una única dosis, que llegó hasta el 98% a los 7 días posterior a la segunda dosis. (Chung et al., 2021)

Las características de los pacientes vacunados que fallecieron incluyen una mayor edad con una media de 72 años, mayor número de comorbilidades con una media de 3, y una mayor probabilidad de estar inmunodeprimidos en un 41%. (Lauring et al., 2022) Es importante destacar los hallazgos que la vacunación ejerce

un efecto protector en pacientes obesos, con un OR de 0,67, y pacientes mayores, un OR de 0,99. (Baker et al., 2023)

Al analizar tablas de supervivencia, se encontró que los vacunados presentan una mayor supervivencia con respecto a aquellos que no estaban vacunados. (Bernal et al., 2023) Un estudio realizado en el Hospital General de México también reportó datos similares. (Hernández-Solis et al., 2023)

La aparición de las variantes del SARS-CoV-2 ha llevado a una constante preocupación acerca de la efectividad de las vacunas. Hay evidencia que la disminución de anticuerpos neutralizantes conduce a una reducción de la protección, con disminución en los títulos de 1,6 veces para alfa, 8,8 veces para beta, 3,5 veces para gamma y 3,9 para delta. (Cromer et al., 2022; Khoury et al., 2021)

En Escocia, un estudio de cohorte que utilizó la plataforma de vigilancia de COVID-19 llamada EAVE II encontró que, en casos positivos con la variante Delta, la reducción del riesgo asociada a la vacunación es menor, además de presentar un mayor riesgo de hospitalización. (Sheikh et al., 2021)

Durante Noviembre del 2021, se encontró la variante Ómicron, y se evidenció una disminución de la efectividad contra hospitalizaciones, de un 91% a un 78%. (Ferdinands, J et al., 2022) De manera similar, la efectividad para la enfermedad grave también sufrió un descenso del 31,4%. (Cromer et al., 2023) Además, que el porcentaje de pacientes con ventilación mecánica y muerte asociada a COVID-19 fue mayor en este grupo. (Poran et al., 2023)

Otro aspecto crucial para evaluar es la duración de la protección proporcionada por la vacunación.

La efectividad en personas con esquema completo disminuyó al pasar el tiempo, alcanzando un 88% después del primer mes y un 47% después de cinco meses. (Tartof et al., 2021) Una revisión sistemática y metaanálisis de 17 de estudios encontró que la efectividad contra enfermedad grave a los 90 días alcanzó

un máximo del 90% con una disminución a los 200 días, del 74% y 62% en menores y mayores de 65 años, respectivamente. (Ssentongo et al., 2022)

En Estados Unidos, la efectividad de la vacuna para prevenir hospitalizaciones fue del 94 al 96% durante los dos primeros meses posteriores a la vacunación y luego disminuyó hasta 87 a 89% a los cuatro a cinco meses. Sin embargo, una tercera dosis restauró los niveles de efectividad hasta más del 96%. (Ferdinands, R et al., 2022)

Al disminuir la eficacia con el tiempo, se necesitan dosis de refuerzo para mantener este parámetro y evitar las infecciones.

Se ha evidenciado aumento del riesgo de infección en los grupos que no recibieron una dosis de refuerzo con un riesgo relativo (RR) de 9.45, además de aumento del riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) con un RR de 14,75, aumento del riesgo de muerte con un RR 13,63. (Xu et al., 2023)

En Israel, se observó una notable reducción en las probabilidades de infección por SARS-CoV2 después de recibir un refuerzo en comparación con la vacunación primaria, con aumento de un 87% en la protección en los días 14 a 20 posterior a la dosis, y una reducción de un 92 a 94% las probabilidades de hospitalización. (Patalon et al., 2022)

En Chile, una cohorte evaluó la efectividad de las dosis de refuerzos de distintas vacunas: Sinovac, Oxford-AstraZeneca y Pfizer-BioNTech, evidenciando que en individuos completamente vacunados proporcionan un nivel muy alto de protección mayor de más del 96% para la mortalidad. (Jara et al., 2022)

Un estudio sobre la tercera dosis de la vacuna Pfizer encontró que la efectividad del refuerzo fue del 87% contra el ingreso hospitalario, 89% contra la enfermedad grave del 89% y 84% contra la muerte por COVID-19. (Barda et al., 2021) Al comparar recibir la dosis de refuerzo contra la vacunación primaria con esquema completo se evidenció mayor protección, incluso, contra las variantes Delta y Ómicron. (Accorsi et al., 2022)

Los adultos mayores han sido una población objetivo para la vacunación, un metaanálisis basado en estos pacientes observó un menor riesgo de infección y de enfermedad grave en el grupo vacunado, con un prevalencia de infección irruptiva mortal del 0,5 por 1000 individuos. (Jing et al., 2023)

En residentes de hogares de ancianos se encontró una efectividad para la vacunación del 74,7% para cualquier vacuna de ARNm, siendo 74,7% para Moderna y 74,2% para Pfizer-BioNTech, sin embargo, estos valores disminuyeron con la aparición de la variante delta hasta 53,1%. (Nanduri et al., 2021)

Un metaanálisis en el cual se incluyeron 26 estudios concluyó el riesgo relativo para enfermedad grave, en el grupo de 60 a 79 años de 0,59, y en el grupo de igual o mayores de 80 años de 0,76. Además, comparó dos dosis con respecto a tres dosis encontrando un riesgo relativo para este último grupo de 0,10 para la mortalidad por todas las causas. (X. H. Yang et al., 2023)

Una cohorte retrospectiva en residentes de asilos observó una tasa de 14.62/10 000 días-persona de pacientes infectados que disminuyó hasta un 5.38 con dos dosis, y un 3.81 con tres dosis con un hazard ratio que pasó de 0.46 hasta 0.24 respectivamente. (España et al., 2023) Para la vacunación con Pfizer-BioNTech en adultos mayores, el hazard ratio para muerte contra no vacunados fue de 0.49, demostrando una protección del 51%. (López Bernal et al., 2021)

A pesar de lo descrito en párrafos anteriores, se han observado títulos más bajos de anticuerpos neutralizantes en este grupo de pacientes, incluso después de una segunda dosis. (Müller et al., 2021) Además, que el efecto protector contra la hospitalización es menor. (Grannis et al., 2021) En Sudamérica, también se ha visto una ligera disminución de la efectividad de las vacunas. (Jara et al., 2021) Por lo tanto, la edad avanzada se considera un factor de riesgo que disminuye la protección conferida por la vacunación.

Al momento de evaluar la eficacia de las vacunas, uno de los grupos de especial interés son aquellos pacientes inmunocomprometidos, debido a que su

enfermedad subyacente o tratamientos pueden modificar respuestas del sistema inmune, lo que puede interferir con la acción de la vacuna. (Lee et al., 2022)

En Nueva York, se evidenció aumento de la tasa de incidencia en este grupo con riesgo relativo de ajustado de 1.48, encontrando principalmente a pacientes con inmunodeficiencia primaria, antecedente de trasplante de órganos, tumor activo y uso de medicamentos inmunosupresores. (C. Liu et al., 2022) Sobre todo en aquellos receptores de trasplante, a pesar de recibir las dosis reglamentarias, presentaron una seroconversión disminuida. (Lee et al., 2022)

Un análisis que se realizó en China encontró una mayor incidencia de personas con cáncer infectadas por COVID-19 con respecto a la población en general, además de reportar más polipnea, una afectación mayor en la tomografía computarizada y mayor riesgo de eventos graves con un OR de 5,34, requiriendo mayor ventilación mecánica y teniendo mayor mortalidad. (Liang et al., 2020) La media de la tasa de seroconversión posterior a la vacunación en este grupo de pacientes se encontró en torno al 55%. Al evaluar la inmunogenicidad de la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, se halló que una dosis única no logró prevenir la infección eficazmente, sobre todo en aquellos con cáncer hematológico. (Monin et al., 2021; Terpos et al., 2021)

Otro estudio, reportó una efectividad global de 91,3% para la vacunación, la cual disminuyó a un 62,9% en personas con afecciones inmunes, con una disminución marcada hasta un 51,2% en el grupo de tumores sólidos o cáncer hematológico. (Tenforde, Patel, et al., 2022)

Otro conjunto de pacientes de especial interés al momento de evaluar las vacunas son aquellos pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Si bien en algunos estudios han evidenciado respuestas más bajas a varias vacunas como contra la difteria o el tétanos, la población con VIH avanzado solo representa el 1% en los estudios de eficacia, y no representa un riesgo si la persona lleva un adecuado control. (Höft et al., 2023; Mullender et al., 2022)

Para la vacuna AZD1222 se encontró niveles similares de anticuerpos en personas VIH negativo y VIH positivo con buen apego al tratamiento antirretroviral. (Frater et al., 2021)

En Sudáfrica, en una cohorte de trabajadores sanitarios en los cuales se evaluó la eficacia de la vacuna Ad26.COV2.S, se encontró a un 8,3% con esta infección. Entre ellos, los no vacunados presentaron más eventos para enfermedad critica o grave, así como muerte relacionada. Sin embargo, al comparar con la población sin esta infección se observa una reducción en la protección para la muerte relacionada con COVID-19 un 18%. (Bekker et al., 2022)

III. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

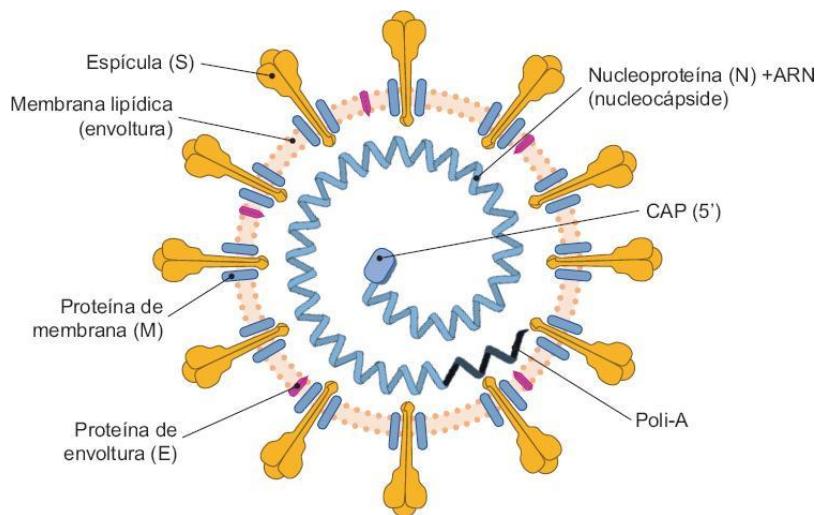
COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019, llamada de forma simplificada como COVID-19, es causada por el SARS-CoV-2, un nuevo tipo de coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo severo. Recibió este nombre por el tipo de virus y el año de aparición.

Los coronavirus, son virus de ARN monocatenario grandes, con envoltura y el genoma más grande conocido de 8,4 – 12 kDa. Pertenecen al orden Nidovirales, la familia Coronaviridae y la subfamilia Coronaviridae la cual está formada por alfa CoV, beta CoV, gamma CoV y delta CoV. (Umakanthan et al., 2020)

El SARS-CoV-2, un beta coronavirus, tiene un diámetro de 70 nm a 110 nm. Presenta 4 proteínas estructurales, la proteína pico (S), la proteína membrana (M), la proteína de la nucleocápside (N) y la proteína de la envoltura (E). Las proteínas S, le dan una forma de corona, son el componente más inmunogénico, y median la unión y fusión del virus a la membrana de la célula huésped, por lo tanto, esta proteína es la fuente primordial de antígenos para el desarrollo de vacunas. (Hadj Hassine, 2022; Y. He et al., 2004)

Figura III. 1 Virus del SARS – CoV2



Fuente: Santos-López et al., 2021

Su reservorio natural son los murciélagos, esto se probó debido a la proximidad genética con otros coronavirus presentes en ellos, pero pueden existir huéspedes intermedios como el pangolín. (Hu et al., 2021)

Epidemiología

Los pacientes que enfermaron tenían una mediana de edad de 56 años, y aproximadamente el 60% eran hombres, en esta población las concentraciones de ECA2 son más altas, lo que puede explicar su predisposición a padecer la infección. (Umakanthan et al., 2020; Wiersinga et al., 2020)

La transmisión es, principalmente a través de gotitas y aerosoles que se expulsan al hablar, toser o estornudar. Además, otro medio posible de propagación es el contacto con superficies contaminadas, sobre todo aquellas de materiales impermeables como acero inoxidable o plástico. En estas, el virus ha sido identificado hasta 3 a 4 días después de la inoculación. (Wiersinga et al., 2020)

La diseminación viral comienza de 3 hasta 5 días previos a la aparición de síntomas, lo cual podría explicar porque la transmisión fue tan eficiente, ya que las personas infectadas no eran conscientes de su estado. Se ha estimado que entre el 37 y 48% de las transmisión se dan en la etapa presintomática. El pico de infecciosidad se sitúa entre 2 días antes a 1 día después del inicio de síntomas, con disminución notable a partir del día 7. (Brodin, 2021; X. He et al., 2020; Wiersinga et al., 2020)

El índice de contagio varía de un R₀ de 2,68 hasta un 5,7. Es decir, una persona puede llegar a contagiar hasta 5 personas. (Escudero et al., 2021; Sanche et al., 2020; Wu et al., 2020)

Dentro de las comorbilidades asociadas con casos positivos se encuentra la hipertensión, seguidas de la obesidad y diabetes. (Sectaria de Salud, 2021) El

tabaquismo también actúa como predisponente, pues también induce una mayor expresión de la ECA2. (Brodin, 2021)

La edad representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedad crítica o muerte relacionada, ya que este riesgo aumenta con cada década adicional. En mayo del 2020, la tasa de letalidad fue más alta en personas mayores de 60 años, alcanzando un 24%, en comparación del 6.6% en personas menores de 60 años. En 2021, 6 de cada 10 defunción se dieron en el grupo de 55 a 79 años. (Escudero et al., 2021; Secretaría de Salud, 2021).

Además de otros factores, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la inmunosupresión y la obesidad también actúan como factores de riesgo para padecer una enfermedad grave. En cuanto al género, los hombres presentan mayor susceptibilidad, con un cociente de riesgo de 1.59. (Berlin et al., 2020; Williamson et al., 2020)

Tabla III. 2 Factores de riesgo

Para la infección	Para la gravedad y mortalidad
<ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Sexo masculino• Comorbilidades preexistentes• Disparidades raciales / étnicas• Trabajadores de la salud	<ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Sexo masculino• Comorbilidades preexistentes• Marcadores inflamatorios elevados• Complicaciones: SDRA, acidosis metabólica, coagulopatía, shock séptico.

Fuente: Zhang et al., 2022

Entre 2020 y 2021, un total de 93.6 millones de personas enfermaron por este virus, y hubo 558,746 defunciones. Hasta el 7 de junio del 2021, se tenían acumulados 2,434,562 casos, de los cuales 663 se concentraron en la Ciudad de México, representando más de una cuarta parte de los casos totales, con un 27%. La tasa de mortalidad fue de 216.7 por 100 000 habitantes, con una mayor proporción en hombres, alcanzando un 62.4%. Durante este periodo, la COVID-19 se convirtió en la principal causa de mortalidad. El mayor riesgo de morir se ubicó en la zona centro del país, particularmente en los estados de Morelos, Puebla,

Estado de México, Tlaxcala y Ciudad de México. Esta última presentó una de las tasas de mortalidad más altas, alcanzando hasta 491.4 por 100 000 habitantes. (Lozano et al., 2023; Secretaría de Salud, 2021)

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 se dirige a las células, inicialmente células epiteliales nasales y bronquiales por su proteína S que se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Estos receptores se identificaron con alta expresión en pulmón, esófago, íleon, colon, riñón, miocardio, vejiga y también en mucosa oral. (Umakanthan et al., 2020) La serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) en la célula huésped, promueve la absorción viral y activación de la proteína S del virus, ayudando a la entrada a la célula, esta proteasa se expresa altamente en tejidos en los que se coexpresa el ECA2 lo que explica el tropismo tisular del virus. (Hu et al., 2021; Santos-López et al., 2021; Wiersinga et al., 2020)

Este virus provoca una gran respuesta inflamatoria debido a su rápida replicación, un rasgo característico que comparte con el SARS-CoV y MERS-CoV, y es la capacidad de inhibir y retrasar respuestas del IFN I. (Brodin, 2021) Si bien esta respuesta puede neutralizar el virus, se puede producir una disfuncionalidad desencadenando una tormenta de citocinas, siendo en parte culpable del desarrollo de COVID-19 grave, ya que se ha evidenciado que estos pacientes tuvieron niveles plasmáticos más altos de citocinas como IL-10, IL-2, IL-7, IL-6 y TNF. Esta tormenta no solo provoca daño a nivel local debido a la alteración a nivel alveolar, que puede llevar al edema pulmonar, sino también puede desencadenar daño multiorgánico. (Tay et al., 2020)

Presentación clínica

El periodo de incubación tiene una media de 5 a 6 días, pero puede ir de 1 a 14 días. La neumonía se presentó en un promedio de 8 días desde el inicio de los síntomas. (Hu et al., 2021)

Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden ir desde una presentación leve e incluso asintomática hasta una enfermedad grave – critica que puede llegar a ser mortal, es importante resaltar que la mayoría de los estudios indican una proporción importante de pacientes asintomáticos. (Brodin, 2021; Hu et al., 2021)

Dentro de los síntomas más comunes se encuentran: la fiebre en un 90%, tos seca, disnea, fatiga, náusea, vómitos, diarrea y mialgias. Así como disfunciones olfativas y/o gustativas en 64 y 80%, respectivamente. Tanto la anosmia como la ageusia pueden ser los únicos síntomas en un 3% de los pacientes. (Wiersinga et al., 2020)

La COVID-19 se clasificó en diferentes grados: leve, caracterizada por ausencia de neumonía; moderada, en la cual hay neumonía leve; grave, que implica síntomas como disnea, taquipnea y saturación de oxígeno <90%; y critica, que se presenta con insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica. (*Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México*, 2021; A. Sharma et al., 2021)

La enfermedad grave generalmente se inicia alrededor de una semana después de la aparición de los síntomas. La presentación habitual es disnea acompañada de hipoxemia, seguida de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el cual se define por la aparición de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar. El daño multiorgánico resultante de la inflamación descontrolada puede afectar a nivel cardiaco, renal y hepático. Dentro de otras complicaciones se incluyen linfopenia y alteraciones trombóticas. (Berlin et al., 2020; Tay et al., 2020)

Tabla III. 3 Clasificación de COVID-19

Gravedad	Tipo	Definición
Leve		Pacientes con síntomas que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. Los signos y síntomas de COVID-19 varían: La mayoría de las personas presentan fiebre (del 8% al 99%), tos (del 59% al 82%), fatiga (del 44% al 70%), anorexia (del

		<p>40% al 84%), dificultad para respirar (del 31% al 40%), mialgias (del 11% al 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos.</p> <p>Pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) que precede a la aparición de los síntomas respiratorios.</p> <p>Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio.</p> <p>Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos: disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, confusión y ausencia de fiebre.</p> <p>Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida una SpO₂ del 90% o superior al aire ambiente</p>
Moderada	Neumonía	
	Neumonía grave	<p>Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto. - Dificultad respiratoria grave. - SpO₂ < 90% con aire ambiente.
Grave	Crítica: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)	<p>Inicio: en el plazo de 1 semana de un evento clínico identificado (es decir, neumonía) o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.</p> <p>Imágenes torácicas (radiografía, TC o ecografía): opacidades bilaterales, no explicadas totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar, o nódulos.</p> <p>Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no totalmente explicada por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesidad de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática del infiltrado o el edema si no hay ningún factor de riesgo.</p> <p>Deterioro de la oxigenación:</p> <p>Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) leve: 200 a 300 mmHg de PaO₂/FiO₂ (con Presión positiva al final de la expiración (PEEP) o Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de 5 cmH₂O o más).</p>

Fuente: (*Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México, 2021*)

Diagnóstico

Inicialmente se puede sospechar con una historia clínica sugestiva, sin embargo, es indistinguible de otras causas de neumonía.

El estándar de diagnóstico se realiza mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR - RT) por un hisopado nasal, en esta se detecta el ARN del virus, y es el estándar para el diagnóstico, la sensibilidad puede alcanzar hasta un 80% a 3 días del inicio de los síntomas. (Berlin et al., 2020; Wiersinga et al., 2020)

La detección de anticuerpos contra el SARS – CoV-2 se da en el 50% de los pacientes en el día 7, alcanzando el 100% en el día 14. Los niveles de Inmunoglobulina M (IgM) alcanzan su punto máximo a las dos semanas tras la infección, y posteriormente comienzan a descender hasta llegar a ser indetectables. En contraste, los niveles de Inmunoglobulina G (IgG) pueden detectarse a la semana de la infección y permanecer presentes hasta 48 días, protegiendo contra la reinfección. (Kevadiya et al., 2021)

Posterior a la evaluación inicial de los pacientes, se suelen solicitar estudios de imagen. La radiografía de tórax proporciona una sensibilidad aproximada del 60% para detectar la enfermedad inicial, sin embargo, un resultado negativo no descarta la enfermedad y las imágenes halladas no son específicas de la enfermedad. (Kevadiya et al., 2021) En la tomografía de tórax una imagen distintiva son las opacidades en vidrio esmerilado con o sin consolidaciones bilaterales, periféricas o posteriores. (Kevadiya et al., 2021; Safiabadi Tali et al., 2021)

Tratamiento

Los pacientes con síntomas leves se recuperan con manejo sintomático y aislamiento. Por el contrario, los pacientes con enfermedad moderada requieren una vigilancia más estrecha y, si es necesario, pueden ser hospitalizados. Los medicamentos antivirales, como el Remdesivir, pueden ser efectivos en etapas tempranas en las cuales hay una alta replicación viral. Sin embargo, en etapas más avanzadas, donde hay un importante estado inflamatorio, los glucocorticoides, inmunomoduladores y anticoagulantes pueden ser útiles. (Berlin et al., 2020; Gandhi et al., 2020)

La presentación grave requiere hospitalización para una vigilancia rigurosa. Aproximadamente más del 75% de los pacientes requieren oxigenoterapia suplementaria; si no responden a los equipos convencionales, se puede administrar oxígeno a través de cánulas de alto flujo. Aunque existen estudios contradictorios sobre si reducen la necesidad de intubación, en un contexto como el de la pandemia, donde había escasez de ventiladores, este recurso resultó ser útil. (A. Sharma et al., 2021)

Al menos entre el 29% al 91% de los pacientes requieren ventilación mecánica invasiva. El uso de musculatura accesoria, la hipoxemia refractaria al oxígeno suplementario y la encefalopatía anuncian la necesidad de intubación. No se han encontrado que el COVID-19 produzca una forma distinta de SDRA por lo cual el manejo del ventilador se sigue llevando a cabo de acuerdo con las pautas establecidas, manteniendo metas de protección pulmonar. (Berlin et al., 2020; A. Sharma et al., 2021)

Los esteroides jugaron un papel importante sobre todo los pacientes con requerimiento de oxígeno. El estudio RECOVERY evaluó el efecto de la dexametasona en pacientes con oxígeno suplementario, demostrando una reducción de la mortalidad a los 30 días, particularmente en aquellos con ventilación mecánica. (The RECOVERY Collaborative Group, 2021)

Vacunación

Una vacuna es una preparación diseñada para generar inmunidad contra una enfermedad, sin exposición directa, utilizando otros mecanismos inmunológicos. (Santos, 2021)

La inmunidad adquirida es la respuesta provocada por el sistema inmune después de la vacunación, durante esto ocurren 3 eventos importantes: las células T CD4 se diferencian en células T auxiliares, los linfocitos T CD8 pasan a ser linfocitos T citotóxicos y las células B producen anticuerpos. (Li et al., 2022)

Las vacunas para COVID-19, involucran al menos 4 plataformas distintas:

1. Vacunas de virus inactivados: Covilo de Sinopharm, CoronaVac de Sinovac y Covaxin de Bharat Biotech
2. Vacunas de ARN mensajero: Spikevax ARNm-1273 de Moderna y Comirnaty BNT162b2 de Pfizer-BioNTech
3. Vacunas basadas en vectores virales: Vaxzevria y Covishield de ChAdOx1 de Astrazeneca y Ad26.COV2.S de Johnson & Johnson-Janssen
4. Vacunas de subunidades proteicas: Nuvaxovid y Covovax NVX-CoV2373 de Novavax.

Las vacunas de virus inactivados consisten en el propio virus cultivado in vitro. Para obtener la vacuna de COVID-19 se utilizaron muestras de hisopados infectando a células Vero, realizando una selección de cepa e inactivándolo con β -propiolactona. Cabe destacar que, al compararla con otras plataformas, estas vacunas resultan ser más inmunógenas debido a que utilizan todo el virus no solo fragmentos produciendo una respuesta más amplia. (Santos, 2021; H. Wang et al., 2020)

Las vacunas de ARN mensajero utilizan este compuesto del virus, que contiene información para producir la proteína S una vez que se haya aplicado a las personas. Es decir, transmiten la información genética del antígeno en lugar de exponer directamente a las personas a este. Al igual que otras vacunas, inducen una respuesta Th1 y de células B, generando células de memoria y plasmáticas de larga vida que producen anticuerpos continuamente. Se han evidenciado títulos inicialmente altos que disminuyen a los 3 a 6 meses, con una vida media de 60 días. No obstante, una complicación reportada ha sido la miocarditis, además de las complicaciones de almacenamiento que dificultan el traslado. (Hadj Hassine, 2022; Li et al., 2022)

Las vacunas de vectores virales están basadas en virus modificados para atenuar su replicación. Para COVID-19, se utilizó el adenovirus al cual se le añadió

material genético de la cepa Wuhan-Hu-1, lo que le permite expresar la proteína S. Esta plataforma induce respuestas de células Th1, con un fuerte efecto protector. Sin embargo, se han reportado casos de trombocitopenia, y al menos una parte de la población puede tener títulos de anticuerpos contra el adenovirus, reduciendo la inmunogenicidad de este tipo de vacuna. (Santos, 2021; Zhu et al., 2020)

Para las vacunas de subunidades proteicas de COVID se ha utilizado ampliamente la proteína S, que puede ser expresada por insectos, bacterias, levaduras, y células de mamíferos como células renales embrionarias humanas. Este tipo de vacunas también pueden producir una respuesta Th1 e inducir un título más alto de anticuerpos comparándola con vacunas de vectores virales e inactivadas. (Li et al., 2022)

Se realizaron múltiples comparaciones entre los títulos de anticuerpos y su eficacia, sugiriendo mejores respuestas en las vacunas ARNm sobre las demás plataformas. (Tregoning et al., 2021)

Dentro de las vacunas aprobadas por parte de COFEPRIS se encuentran: Abdala, AstraZeneca, Cansino, Covaxin, Janssen/J&J, Moderna, CoronaVac, Soberana 02, Soberana PI, Sputnik-V y Pfizer-BioNTech. (Secretaría de Salud, 2023)

Tabla VIII. 4 Vacunas aprobadas por COFEPRIS

Titular	Denominación distintiva	Biofármaco / Fármaco	Plataforma de diseño	Esquema terapéutico (dosis)
Pfizer				
Pfizer S.A. de C.V.	BioNTech COVID-19 Vaccine	BNT162b2	ARN mensajero	2 dosis 1 refuerzo
AstraZeneca S.A. de C.V.				
Cansino Biologics Inc.	Vaxzevria Covidencia	AZD1222 Ad5-nCoV	Vector viral no replicante	2 1

Bharat Biotech International Limited	Covaxin	BBV152	Virus inactivado	2
Secretaria de Salud	Vacuna COVID-19 (ChAdOx-1-S [recombinante])	AZD1222	Vector viral no replicante	2
Janssen- CILAG S.A. de C.V.	Ad26.CO2-S	Ad26.CO2-S	Vector viral no replicante	1
Empresa Laboratorios AICA	Abdala	Proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD)	ADN recombinante	3
Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN)	Soberana 02	Proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus del SARS- CoV-2 (RBD) conjugado a Toxoide tetánico	ADN recombinante, conjugada con Toxoide tetánico	3 dosis (2 dosis de Soberana 02 y 1 dosis de Soberana PI)
Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN)	Soberana 01	Proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus del SARS- CoV-2 (RBD)	ADN recombinante	3 dosis (2 dosis de Soberana 02 y 1 dosis de Soberana PI)
ModernaTX, Inc	Spikevax	Andusomerán	ARN mensajero	Primovacu nación 2 dosis,

Fuente: (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2022)

La estrategia en México fue priorizar grupos vulnerables inicialmente los trabajadores de salud seguido de los adultos mayores en orden descendente de edad hasta llegar a la población menor de 40 años. En la etapa 1, se realizó la aplicación de Pfizer, se distribuyeron 125 mil esquemas en Ciudad de México y Coahuila. (Cortés et al., 2020)

IV. HIPOTESIS

Hipótesis estadística

Ho: El riesgo relativo para neumonía grave por COVID-19 en pacientes vacunados es igual o mayor de 0.12.

Ha: El riesgo relativo para neumonía grave por COVID-19 en pacientes vacunados es igual o menor de 0.12.

Hipótesis de objetivos específicos

Objetivo específico 1

- Ho: Los esquemas de vacunación no disminuyen el riesgo relativo de desarrollo de neumonía grave en pacientes con COVID-19.
- Ha: Los esquemas de vacunación disminuyen el riesgo relativo de desarrollo de neumonía grave en pacientes con COVID-19.

Objetivo específico 2

- Ho: La vacunación en pacientes con neumonía por SARS-COV2 no disminuye la necesidad de oxígeno suplementario con cánulas nasales de alto flujo (CNAF)
- Ha: La vacunación en pacientes con neumonía por SARS-COV2 disminuye la necesidad de oxígeno suplementario con cánulas nasales de alto flujo (CNAF)

Objetivo específico 3

- Ho: La vacunación en pacientes con neumonía por SARS-COV2 no disminuye la necesidad de ventilación mecánica.
- Ha: La vacunación en pacientes con neumonía por SARS-COV2 disminuye la necesidad de ventilación mecánica.

Objetivo específico 4

- Ho: La vacunación en pacientes con neumonía por SARS-COV2 no disminuye la mortalidad.
- Ha: La vacunación en pacientes con neumonía por SARS-COV2 disminuye la mortalidad.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el impacto de la vacunación en el desarrollo de la neumonía grave por COVID-19 en el HGR2

Objetivos específicos

1. Evaluar el impacto de los diferentes esquemas de vacunación para el desarrollo de neumonía grave por COVID-19.
2. Evaluar la necesidad de oxígeno suplementario con cánulas nasales de alto flujo (CNAF) en pacientes vacunados y no vacunados.
3. Evaluar la necesidad de ventilación mecánica de pacientes vacunados y no vacunados.
4. Evaluar la mortalidad en pacientes vacunados y no vacunados.

VI. MATERIALES Y METODOS

Tipo de investigación

La presente investigación corresponde al diseño cohorte, analítico, retrospectivo, histórico.

Población

Se revisaron expedientes de pacientes mayores de 18 años, ingresados en el periodo comprendido entre ABRIL-DICIEMBRE 2021 al área COVID-19 del Hospital General Regional No. 2 “El Marqués”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, El Marqués, Querétaro.

Grupos de estudio:

1. Grupo de pacientes vacunados con neumonía por COVID-19.
2. Grupo de pacientes no vacunados con neumonía por COVID-19.

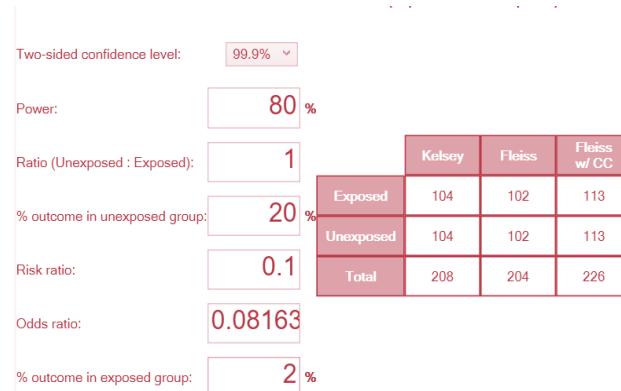
Muestra y tipo de muestreo

Selección probabilística: aleatoria estratificada

Población finita.

De acuerdo con el tipo de parámetro utilizado → proporciones (prevalencia), corresponde la siguiente formula:

Figura VI. 1 Tamaño de la muestra



Fuente: Epi Info 7.2.6.0

1. Tamaño mínimo de muestra calculado: 226
2. Estratos: Vacunados y no vacunados
3. Proporción por estratos: 113 y 113

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Todos los pacientes mayores de 18 años con prueba PCR positiva o prueba rápida positiva por COVID-19 que ingresan a hospitalización
 - Pacientes con esquema de vacunación por cualquiera de las vacunas aprobadas por la COFEPRIS por infección por SARS-COV2 documentada hasta ese momento
 - Todos los pacientes que tengan neumonía por COVID-19 y esquema de vacunación completo o incompleto.
 - Pacientes sin esquema de vacunación que ingresan con neumonía por COVID-19 documentada.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que ingresan por insuficiencia respiratoria por causas distintas al SARS-COV2
 - Pacientes con prueba positiva sin neumonía.
 - Pacientes con estado de vacunación desconocido o no fiable
 - Pacientes con alta voluntaria
 - Pacientes con egreso antes de las 24 horas de ingreso
- Criterios de eliminación:
 - Expedientes incompletos o que no se encuentren.

Variables estudiadas

Tabla VI. 2 Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente de información
----------	-----------------------	------------------------	------------------	--------------------	-----------------------

Edad	Tiempo que ha vivido el individuo desde su nacimiento. momento del estudio.	Número de años cumplidos al momento del estudio consignados por el paciente o familiar.	Cuantitativa continua	Años	Expediente clínico
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y la mujer.	Identificado por el paciente o familiar.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer	Expediente clínico
Escolaridad	Tiempo durante el cual se asiste a la escuela o a un centro de enseñanza.	Grados de estudio aprobados por el paciente	Cualitativa ordinal	Analfabeta Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura Maestría Doctorado Desconocido	Expediente clínico
Esquema de vacunación	Administración de vacunas aprobadas en el territorio mexicano con el fin de generar inmunidad contra el SARS-COV2.	Informado por el paciente o familiar al momento del interrogatorio clínico. Se tomará como esquema completo más de 2 dosis.	Cuantitativa discreta dicotómica	Vacunados No vacunados	Expediente clínico
Vacuna recibida	Tipo de vacuna recibida	De acuerdo con el interrogatorio a su ingreso	Cualitativa nominal politómica	Pfizer-BioNTech AstraZeneca Cansino Sputnik-V	Expediente clínico

Días de estancia hospitalaria (DEH)	Tiempo de hospitalización hasta el egreso del paciente.	Contabilizar los días desde el ingreso al hospital hasta el alta del paciente.	Cuantitativa discreta	CoronaVac 1 al infinito	Expediente clínico
Cáñulas nasales de alto flujo (CNAF)	Soporte respiratorio que permite administrar oxígeno a flujos altos, humidificado con ajuste de temperatura.	Reporte de uso de CNAF en notas medicas	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Expediente clínico
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	Soporte vital utilizado para sustituir la función respiratoria	Reporte de intubación y ventilación mecánica en notas médicas	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Expediente clínico
Gravedad al ingreso	Grado de enfermedad que puede condicionar que acontezca un resultado adverso durante su curso.	De acuerdo con signos clínicos documentados en su ingreso.	Cualitativa ordinal politómica	Leve: Neumonía sin hipoxia, SpO2 ≥94% al aire ambiente. Moderada: Neumonía (fiebre, tos, disnea, etc.) con SpO2 ≥90% al aire ambiente. Grave: Alguno de los siguientes: Presencia de frecuencia respiratoria >30 rpm, Dificultad	Expediente clínico

				respiratoria grave y sPO2<90% Critica: SDRA, Sepsis, Choque séptico	
Inmunodepresión	Disminución de mecanismos de defensa del organismo por distintas causas.	De acuerdo con el interrogatorio obtenido de notas médicas pacientes	Cualitativa nominal politómica	Infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia humana) Uso de fármacos inmunosupresores Cualquier tipo de cáncer	Expediente clínico
Comorbilidades	Afección subyacente o factor de riesgo que aumenta el riesgo de COVID-19 grave	Referidas por el paciente durante el interrogatorio y asentadas en notas médicas.	Cualitativa nominal politómica	Obesidad Diabetes Mellitus Hipertensión arterial sistémica Enfermedad renal crónica Enfermedad hepática crónica Enfermedades pulmonares crónicas: Asma moderada-grave, EPOC. Insuficiencia cardiaca Tabaquismo	Expediente clínico
Defunción relacionada a COVID-19	Muerte de una persona con COVID-19.	De acuerdo con notas médicas.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Expediente clínico

Técnicas e instrumentos

Se elaboró una hoja con las variables a estudiar, las cuales han sido previamente definidas, para recolección de la información.

Procedimientos

Previa autorización del comité local de ética e investigación, así como de las autoridades del hospital, se obtuvieron censos nominales para identificar a los pacientes admitidos durante el periodo comprendido.

Posteriormente se realizó una revisión de los expedientes electrónicos y físicos de los pacientes asegurando que cumplan los criterios de inclusión, exclusión, así como de eliminación necesarios para cumplir los objetivos de esta investigación.

Se reelecto la información por medio del instrumento: hoja de recolección y se concentró en una base de datos.

Análisis estadístico

Inicialmente, se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central y desviación estándar para describir a la población. Para las variables categóricas, se emplearon frecuencias y proporciones, mientras que para las variables continuas se utilizaron medias, desviaciones estándar (DE), moda así como los valores máximos y mínimos.

Posteriormente y debido al diseño de estudio de utilizó estadística inferencial para establecer el riesgo relativo con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Para la evaluación de la supervivencia se emplearán las curvas de Kaplan y Meier. Además, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para abordar las variables confusoras, para obtener estimaciones más precisas del efecto de las variables principales dentro del objetivo primario y específicos. Para este modelo se

incluyeron a las comorbilidades (obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, asma, EPOC, Insuficiencia cardiaca y tabaquismo), y la inmunosupresión como covariables. Los resultados se presentaron como hazard ratio con intervalos de confianza del 95%.

Por último, se considerará un criterio de significancia estadística, un valor p menor a 0.05.

El análisis se hizo con el programa SPSS versión 25.

Consideraciones éticas

En la presente investigación se considera la reglamentación ética vigente al someterse a un comité de local de investigación en salud, ante el cual se presentará para su revisión, evaluación y aprobación.

La investigación se realizará en apego a la Declaración de Helsinki, específicamente en su artículo 11, que establece: “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. De igual forma, el artículo 23 el cual refiere que “deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.”

Este estudio también se regirá por la Ley General de Salud, en su Reglamento en materia de investigación para la salud, de acuerdo con su artículo 17, “Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas,

psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta."

De acuerdo con la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, el presente estudio no representa un riesgo para los pacientes. Esto se debe a que se utilizarán cuestionarios y se trabajará de manera indirecta a través del expediente clínico.

Para garantizar la confidencialidad de la información de los pacientes, se asignará un número de folio a cada uno. La información recolectada se almacenará en una base de datos en Excel en el sistema de cómputo del hospital por un periodo de 5 años, además que las contraseñas de este sistema se actualizan mensualmente, asegurando la protección de los datos personales.

VII. RESULTADOS

Características demográficas

Se obtuvieron un total de 226 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión para este estudio, las características demográficas desglosadas de todos los participantes se encuentran en la Tabla VII 1.

Del total de pacientes, la mayoría fueron hombres, con 128 (56.6%), con respecto a 98 mujeres (43.3%). Con mayor prevalencia dentro del grupo de edad de mayores de 65 años, incluyendo 56 participantes (24.7%) y con escolaridad primaria con 67 participantes (29.6.8%).

Al comparar los grupos de cohorte, la prevalencia de hombres se mantuvo para ambos grupos, con 54% para los no vacunados y 59,3% para los vacunados.

Se observó una ligera variación en la edad. Los no vacunados presentaron una media de edad de 52 años ±14, con un rango mínimo de 24 años y máximo de 95 años, con dos modas de 59 y 46 años. Por otra parte, los vacunados tuvieron una media de 55 años ±18, una mínima de 22 años y máxima de 92 años, con moda de 68 años.

Para la escolaridad, fue más prevalente el grado de secundaria en el grupo vacunado con respecto al grado de primaria para el grupo no vacunado. Dentro de los estudios de posgrado solo se encontraron: 1 paciente con maestría y 1 paciente con doctorado, mientras que al menos 6 pacientes no se pudo determinar la escolaridad.

Tabla VII 1. Características demográficas de los pacientes

Variables	No vacunados (n = 113)	Vacunados (n = 113)	Total (n = 226)	P valor
Sexo				0.421
Hombre (%)	67 (54.0%)	61 (59.3%)	128 (56.6%)	
Mujer (%)	46 (46.0%)	52 (40.7%)	98 (43.4%)	
Edad (años)				

Media (Min - Máx.)	52.41 (24 - 95)	55.54 (22 - 92)		
Escolaridad				0.343
Analfabeta (%)	7 (6.2%)	2 (1.8%)	9 (4%)	
Primaria (%)	35 (31.0%)	32 (28.3%)	67 (29.6%)	
Secundaria (%)	25 (22.1%)	36 (31.9%)	61 (27.0%)	
Preparatoria (%)	21 (18.6%)	19 (16.8%)	40 (17.7%)	
Licenciatura (%)	22 (19.5%)	19 (16.8%)	41 (18.1%)	
Maestría (%)	1 (0.9%)	0	1 (0.4%)	
Doctorado (%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	
Desconocido (%)	2 (1.8%)	4 (3.5%)	6 (2.7%)	
Estancia hospitalaria (Días)				
Media (Min - máx.)	14.02 (2 – 45)	13 (2 - 55)		
Inmunodepresión				0.135
VIH (%)	0	0	0	
Fármacos (%)	2 (1.8%)	7 (6.2%)	9 (4%)	
Cualquier tipo de cáncer (%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)	4 (1.8%)	
Comorbilidades				
Obesidad (%)	41 (36.3%)	33 (29.2%)	74 (32.7%)	0.257
Diabetes tipo 2 (%)	37 (32.7%)	37 (32.7%)	74 (32.7%)	1.000
Hipertensión arterial sistémica (%)	42 (37.2%)	56 (49.6%)	98 (43.4%)	0.060
Enfermedad renal crónica (%)	8 (7.1%)	8 (7.1%)	16 (7.1%)	1.000
Enfermedad hepática crónica (%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	5 (2.2%)	0.651
Asma (%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1.000
EPOC (%)	3 (2.7%)	3 (2.7%)	6 (2.7%)	1.000
Insuficiencia cardiaca (%)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)	0.316
Tabaquismo (%)	16 (14.2%)	17 (15.0%)	33 (14.6%)	0.851
Esquema de vacunación				
Completo (%)	51 (45.1%)			
Incompleto (%)	62 (54.9%)			
Clasificación de gravedad				<0.001
Moderado (%)	4 (3.5%)	23 (20.4%)	27 (11.9%)	
Severo (%)	109 (96.5%)	90 (79.6%)	199 (88.1%)	
Cánulas nasales de alto flujo				0.002
Si (%)	70 (61.9%)	47 (41.6%)	117 (51.8%)	

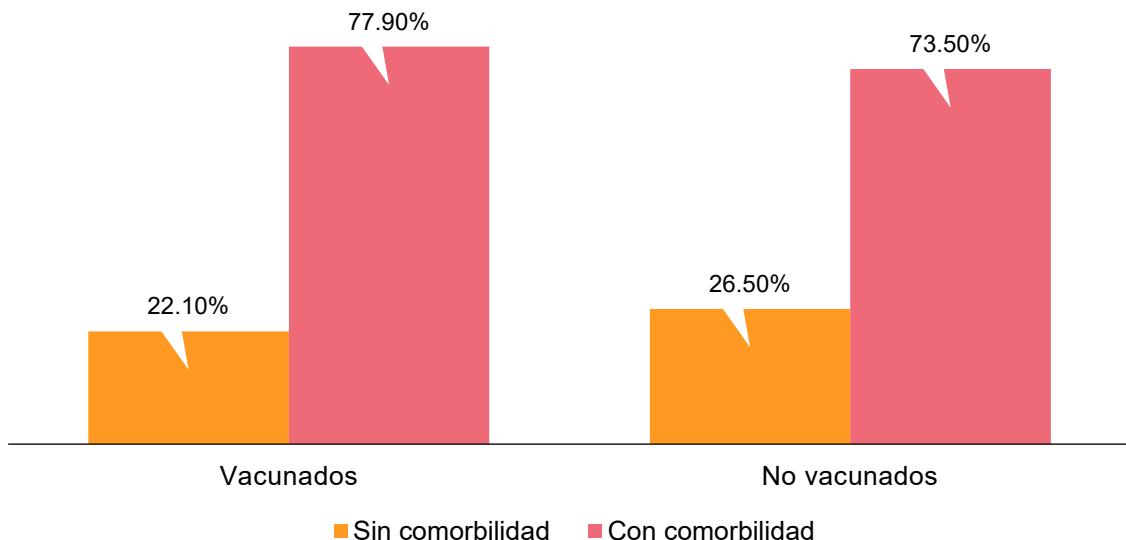
No (%)	43 (38.1%)	66 (58.4%)	109 (48.2%)
Ventilación mecánica invasiva			<0.001
Si (%)	71 (62.8%)	33 (29.2%)	104 (46.0%)
No (%)	42 (37.2%)	80 (70.8%)	122 (54.0%)
Mortalidad			<0.001
Si (%)	66 (58.4%)	31 (27.4%)	97 (42.9%)
No (%)	47 (41.6%)	82 (72.6%)	129 (57.1%)

Fuente: SPSS versión 25.

Ambos grupos tuvieron una media de 13.75 ± 10 días de estancia hospitalaria. En el grupo de vacunados, se encontró una media de 13 ± 11 días, con un mínimo de 2 días y máximo de 55 días, la moda fue de 6 días. En los no vacunados, la media fue de 14 ± 9 días, con un mínimo de 2 días y máximo de 45 días, con una moda de 7 días.

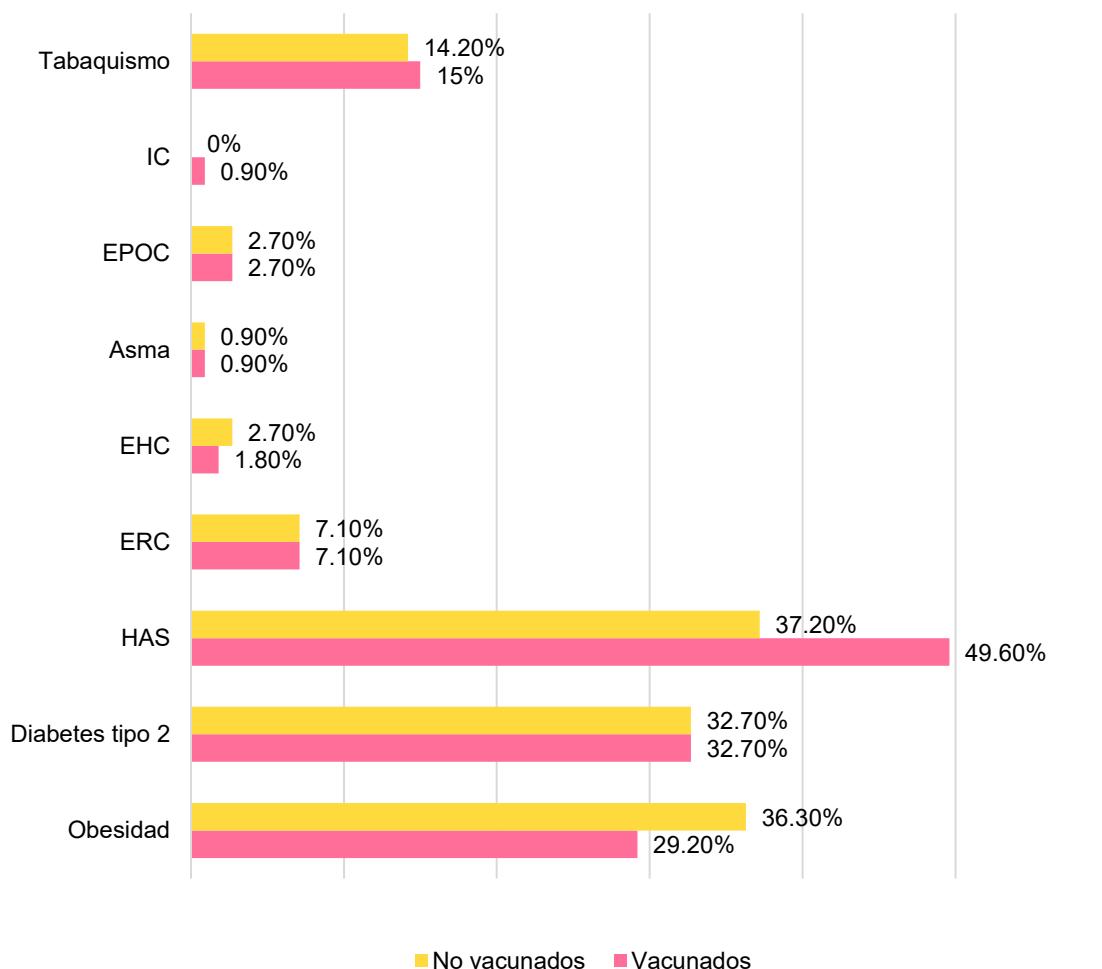
Se identificaron un total de 171 personas (75.7%) con alguna comorbilidad, del total con respecto a 55 (24.3%) sin ninguna comorbilidad. En ambas cohortes había más pacientes que presentaban alguna comorbilidad que aquellos que no la tenían. Esto se representa en la figura VII 2.

Figura VII 2. Porcentaje de persona con alguna comorbilidad entre ambas cohortes.



La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial con un 43.4% seguida de la obesidad y la diabetes con 32.7% cada una. En ambas cohortes la hipertensión sigue siendo la comorbilidad más frecuente con 37.2% y 49.60% para no vacunados y vacunados respectivamente, esto cambia en la segunda más frecuente mientras que para los vacunados es la diabetes con 32.7% para los no vacunados es la obesidad con 36.3%. Estas proporciones se pueden observar en la figura VII 3.

Figura VII 3. Porcentaje de comorbilidades con respecto a estado de vacunación

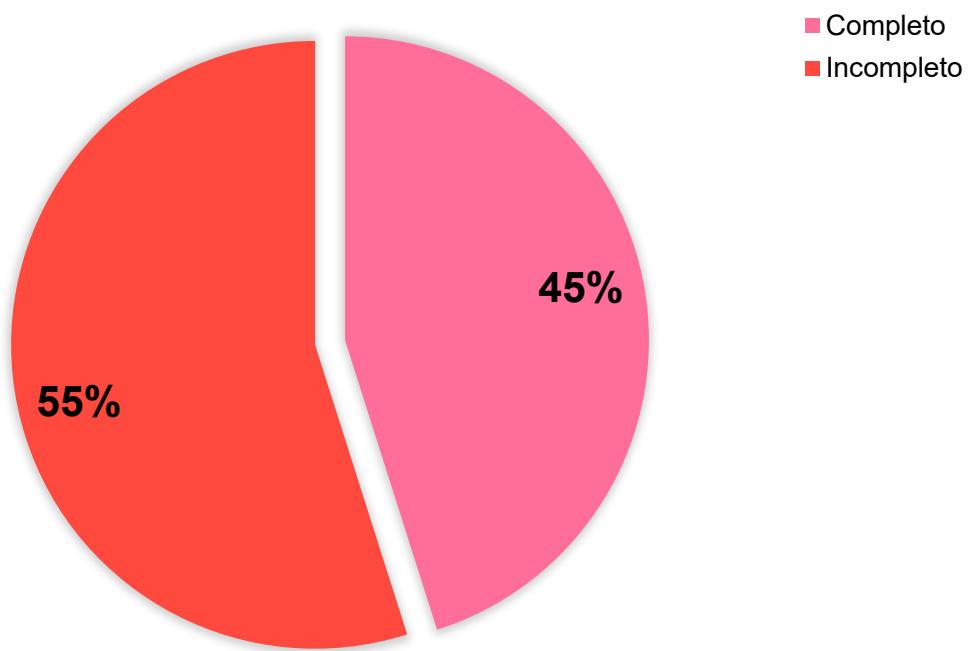


*IC: Insuficiencia cardiaca, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EHC: Enfermedad Hepática crónica, ERC: Enfermedad Renal crónica, HAS: Hipertensión arterial sistémica.

La inmunodepresión se consideró aparte de las comorbilidades, siendo más prevalente en el grupo de vacunados. No se encontró ninguna paciente que presentara infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Al menos 9 pacientes tenían fármacos inmunodepresores dentro de los que se encuentran: azatioprina, rituximab, prednisona, deflazacort, ácido micofenolico, tacrolimus y metotrexato; y 4 presentaban algún cáncer como linfoma no hodking, colangiocarcinoma y cáncer de vejiga.

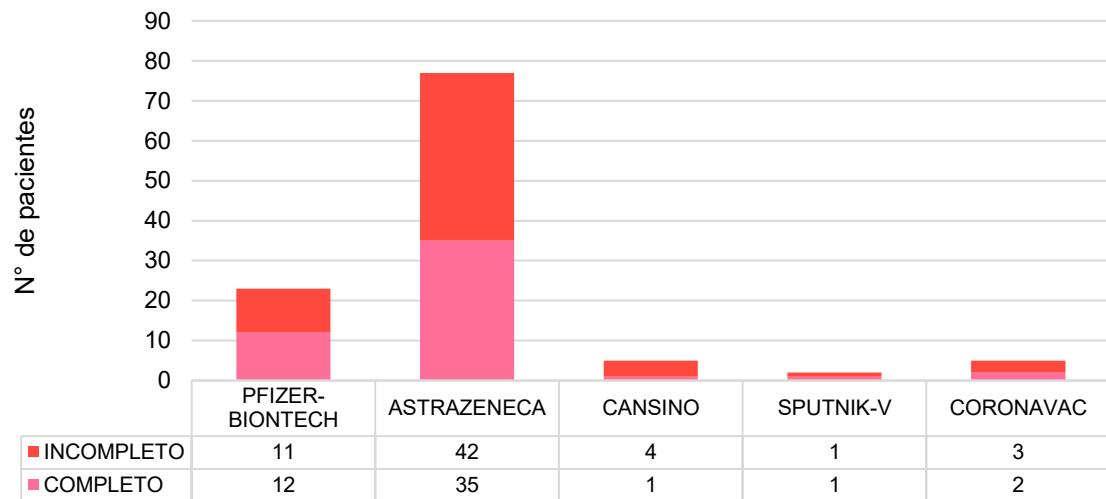
Al observar los distintos esquemas en los pacientes vacunados, se obtuvo una frecuencia de 51 pacientes (45.1%) para el esquema completo contra 62 pacientes (54.9%) con esquema incompleto, esquematizado en la Figura VII 4.

Figura VII 4. Esquema de vacunación



La marca de la vacuna fue mayormente AstraZeneca, administrada a 78 personas (69%), seguida de Pfizer-BioNTech con 23 personas (20.4%). Al dividirlo por esquemas se mantuvo la tendencia con AstraZeneca, tanto para esquemas completos como incompletos. El desglose de esta información se puede observar en la figura VII 5.

Figura VII 5. Relación entre marca de vacunas y esquema de vacunación



Al evaluar la relación entre la vacunación y la clasificación de gravedad de los casos, se establecieron dos grupos: moderado y grave, dentro de este último se han incluido aquellos pacientes que ingresaron en un estado crítico. En ambas cohortes, la mayoría de los pacientes se clasificaron como graves, con 199 pacientes (88.1%), en comparación con 27 pacientes (11.9%) en la clasificación moderada. En cuanto a los esquemas de vacunación, 44 pacientes (48.9%) que presentaron neumonía grave pertenecían al grupo con esquema completo mientras que 46 pacientes (51.1%) eran del grupo con esquema incompleto

Al evaluar el requerimiento de cánulas de alto flujo en ambas cohortes, se encontró que su uso fue mayor en los no vacunados, con 70 pacientes (59.8%), con respecto a los 47 pacientes (40.2%) vacunados. Lo mismo ocurre para el no uso de CNAF, que fue más prevalente en los vacunados, con 66 pacientes (60.6%).

También se analizó la proporción entre la vacunación y el uso de ventilación mecánica invasiva. En los pacientes vacunados, se obtuvo una menor frecuencia de intubación orotraqueal y necesidad de ventilación mecánica invasiva, con 33 pacientes (29.2%) con respecto a los 71 (62.8%), del grupo de no vacunados. De los que requirieron intubación, se encontró que 94 (41.6%) pacientes tenían alguna comorbilidad, la más prevalente fue la obesidad seguida de la hipertensión, con 51 y 49 pacientes.

Un desenlace importante es la mortalidad, siendo mayor en los no vacunados alcanzando un 58.4% en comparación a los 27.4% de los vacunados.

Riesgo relativo asociado al estado de vacunación

Al determinar el impacto de la vacunación en el desarrollo de neumonía grave por COVID-19, se utilizó el riesgo relativo, el cual se establece en la Tabla VII 6.1. Se recodificó a los pacientes, como “SI” para aquellos clasificados como graves o críticos, y “NO” para aquellos considerados moderados.

Tabla VII 6.1 Riesgo relativo para el desarrollo de neumonía grave

	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Razón para VACUNARSE (SI/NO)	0.144 (0.048 – 0.430)	
Para cohorte de GRAVE = SI	0.826 (0.747 – 0.912)	<0.001
Para cohorte de GRAVE = NO	5.750 (2.054 – 16.094)	

Fuente: SPSS versión 25.

De acuerdo con estos resultados, la vacunación presenta un riesgo relativo para enfermedad grave de 0,144 con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) que va de 0.048 a 0.430 con una p de <0.001. Al evaluar los diferentes esquemas en el grupo de vacunados, se obtuvo un riesgo relativo de 2.186 con un IC 95% 0.821 a 5.823 con una p < 0.112.

Tabla VII 6.2 Riesgos relativos para el uso de CNAF, VMI y mortalidad.

	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor p
Cánulas de alto flujo (CNAF)		
Razón para VACUNARSE (SI/NO)	0.437 (0.257 – 0.745)	
Para cohorte CNAF = SI	0.671 (0.517 – 0.873)	0.002
Para cohorte CNAF = NO	1.535 (1.158 – 2.035)	
Ventilación mecánica invasiva (VMI)		
Razón para VACUNARSE (SI/NO)	0.244 (0.140 – 0.426)	
Para cohorte VMI = SI	0.465 (0.337 – 0.640)	<0.001
Para cohorte VMI = NO	1.905 (1.458 – 2.489)	
Mortalidad		
Razón para VACUNARSE (SI/NO)	0.269 (0.154 – 0.470)	
Para cohorte mortalidad = SI	0.470 (0.335 – 0.658)	<0.001
Para cohorte mortalidad = NO	1.745 (1.364 – 2.232)	

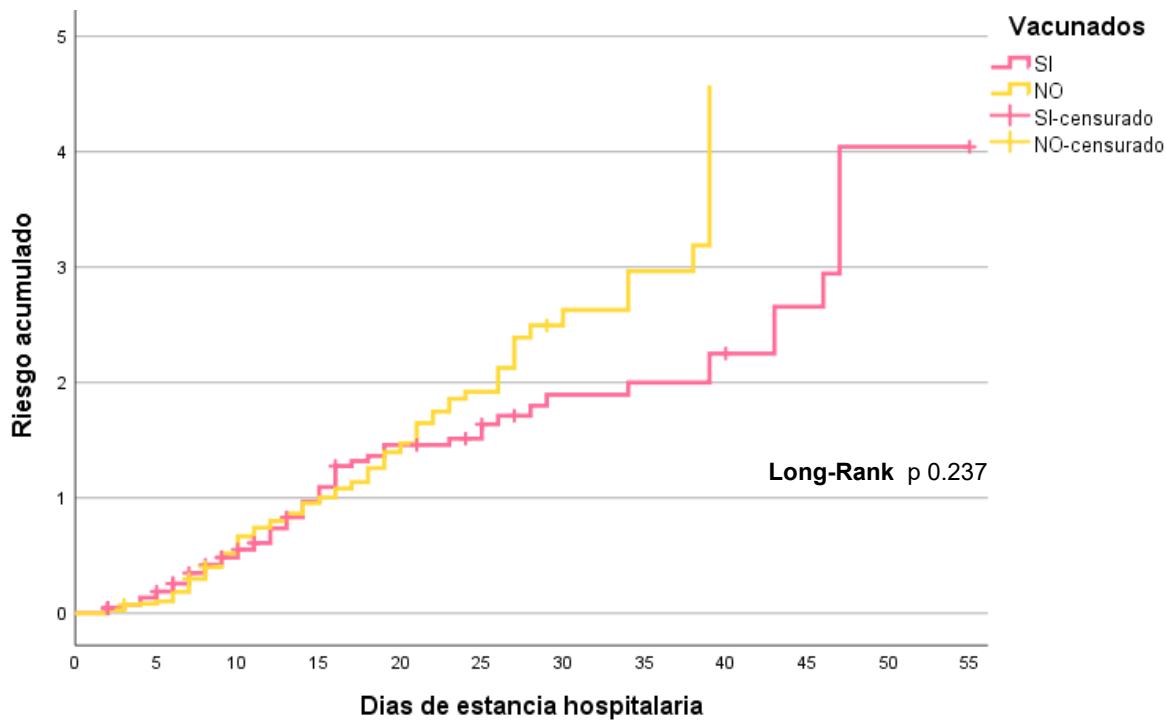
Fuente: SPSS versión 25.

Al analizar los resultados para los objetivos específicos, la vacunación obtuvo un riesgo relativo para el uso de cánulas de alto flujo de 0.437 con un intervalo de confianza del 95% que va de 0.257 a 0.745, con un valor de p de 0.002. En el caso de la ventilación mecánica invasiva, se calculó un riesgo relativo de 0.244 con un intervalo de confianza del 95% de 0.140 a 0.426 con una p de <0.001. Por último, para la mortalidad se obtuvo un riesgo relativo de 0.269 con un intervalo de confianza del 95% que va de 0.154 a 0.470 y un valor de p de <0.001.

Riesgo acumulado y supervivencia

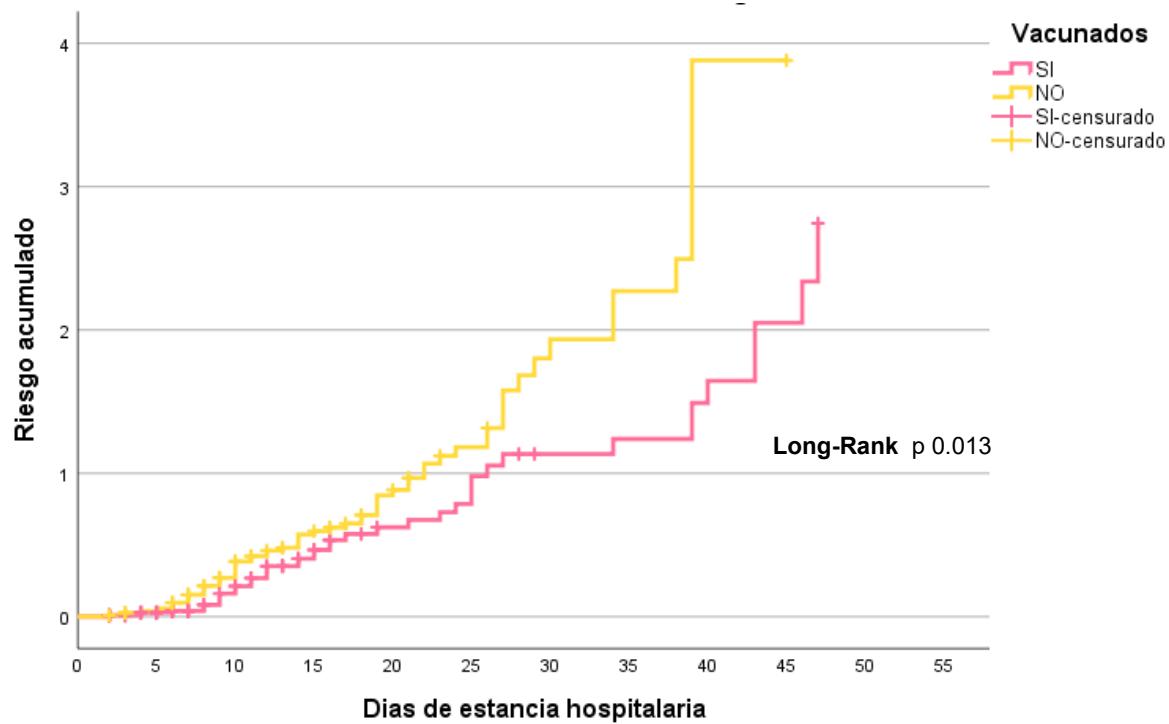
El riesgo acumulado para neumonía grave es mayor en el grupo de no vacunados hasta 4,5 veces, esto se puede observar en la figura VII 7.1, en la cual se obtiene un entrelazamiento de ambas curvas dentro del día 20 a 21, posteriormente divergen, presentando una pendiente más pronunciada en aquellos no vacunados traduciendo un riesgo aumentado (p 0.237).

Figura VII 7.1 Riesgo acumulado de neumonía grave por estado de vacunación



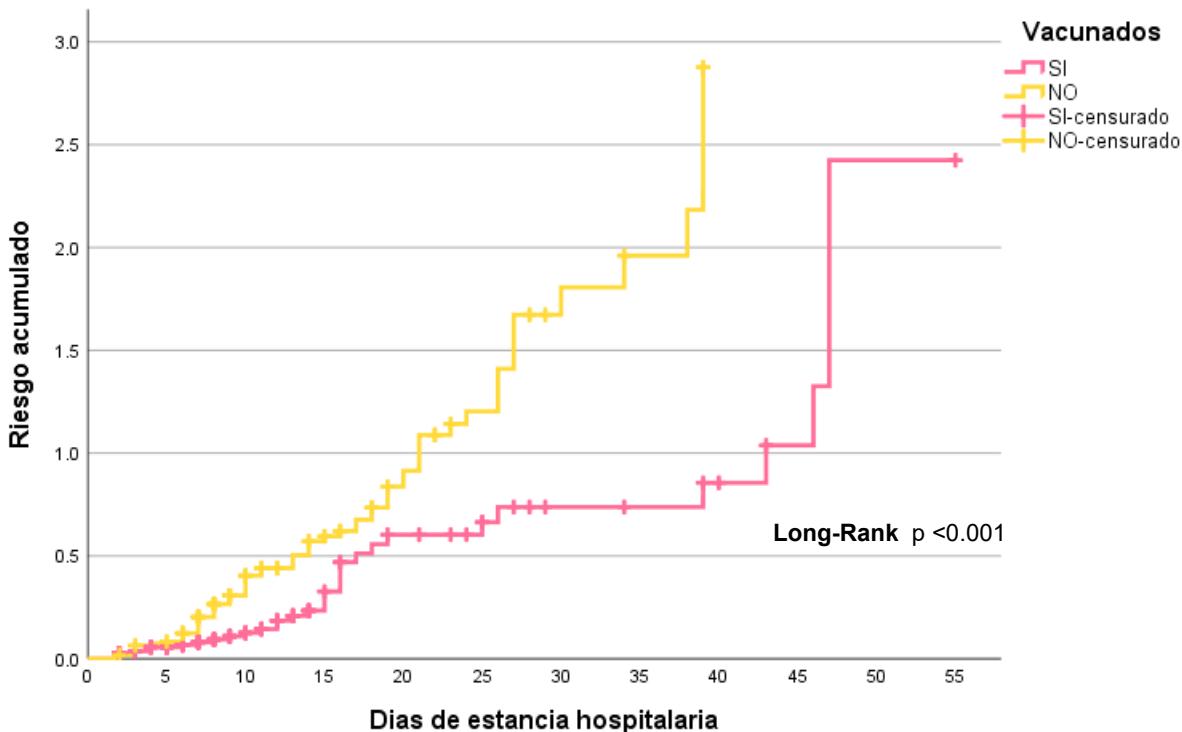
Fuente: SPSS versión 25.

Figura VII 7.2 Riesgo acumulado de uso de CNAF por estado de vacunación



Fuente: SPSS versión 25.

Figura VII 7.3 Riesgo acumulado de uso de VMI por estado de vacunación

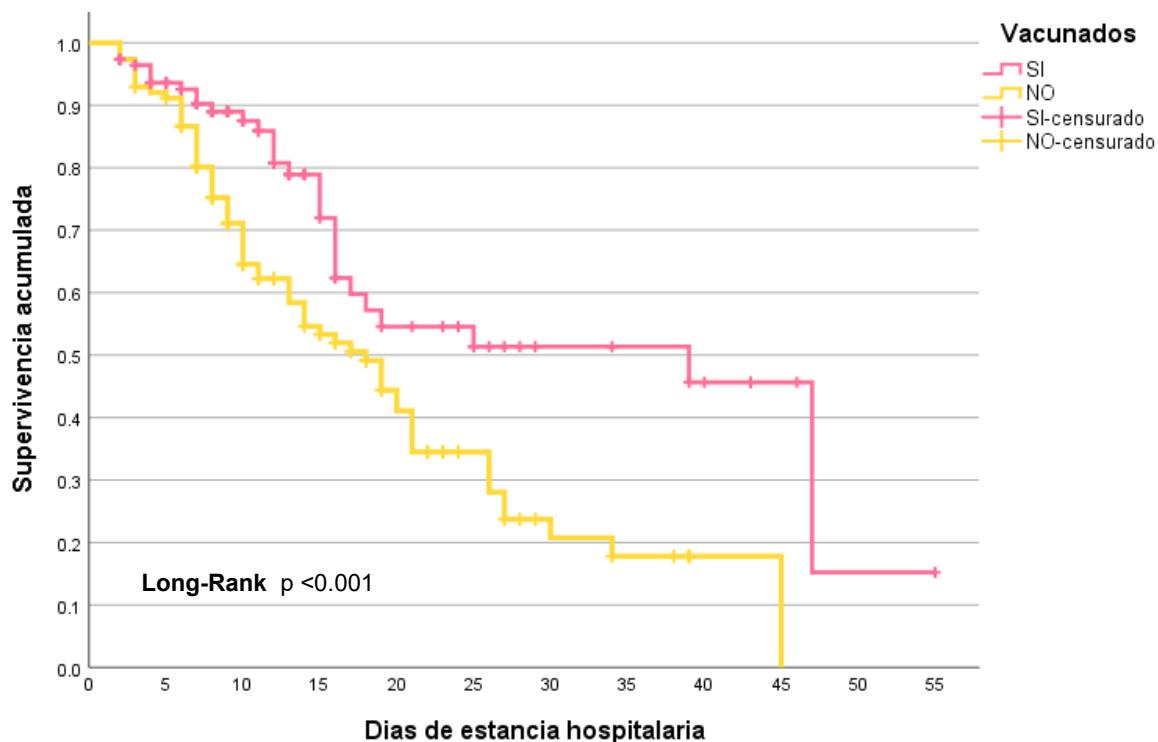


Fuente: SPSS versión 25.

En los pacientes no vacunados, también se observa un riesgo acumulado para el uso de cánulas de alto flujo ($p = 0.013$) y ventilación mecánica invasiva (<0.001), los cuales se esquematizan en las figuras VII 7.2 y VII 7.3. Para las CNAF, a partir del día 28, ambas curvas divergen, alcanzando un riesgo de hasta 3,9 veces para los pacientes no vacunados en el día 44. Por su parte, en el caso de la VMI, el riesgo aumenta antes, en el día 19, llegando hasta 2,9 veces en el día 39.

De acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier para las dos cohortes, en los pacientes no vacunados la media se sitúa en 20 días con ± 1.6 días, menos tiempo en comparación con los pacientes vacunados quienes tienen una media de 31 días ± 2.7 días ($p <0.001$), en la Figura VII 7.4 se pueden observar las curvas de supervivencia de ambas cohortes.

Figura VII 7.4 Curva de Kaplan – Meier de supervivencia para estado de vacunación



Fuente: SPSS versión 25.

Desde el inicio, existe una mayor supervivencia en el grupo de vacunados que disminuye ligeramente entre el día 15 al 20, posteriormente continua con mayor supervivencia con respecto a los no vacunados dando una pendiente más plana con mesetas prolongadas. (Long-Rank $p <0.001$).

Se utilizó el modelo de regresión de Cox para evaluar el impacto del estado de vacunación para el desarrollo de neumonía grave, así como en el uso de cánulas de alto flujo, ventilación mecánica invasiva y mortalidad a lo largo del tiempo, ajustándolo por variables de confusión relacionadas con comorbilidades y estado de inmunosupresión, como se describe en la tabla VII 8.

Tabla VII. 8 Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox

Desenlaces	Neumonía grave		CNAF	VMI	Mortalidad
	aHR (IC 95%)	Valor p	aHR (IC 95%)	Valor p	aHR (IC 95%)
Variables					
Inmuno-depresión	1.047 (0.740 – 1.480) p 0.796		0.991 (0.636 – 1.544) p 0.969		0.935 (0.571 – 1.529) p 0.788
Obesidad	1.311 (0.969 – 1.776) p 0.80		0.995 (0.657 – 1.507) p 0.981		2.229 (1.470 – 3.380) p 0.000
Diabetes tipo 2	1.349 (0.957 – 1.902) p 0.088		1.555 (0.978 – 2.474) 0.062		1.222 (0.743 – 2.011) p 0.429
Hipertensión arterial sistémica	0.736 (0.525 – 1.033) p 0.076		0.695 (0.444 – 1.086) p 0.110		0.962 (0.595 – 1.554) p 0.873
Enfermedad Renal Crónica	1.302 (0.722 – 2.346) p 0.380		0.815 (0.314 – 2.111) p 0.673		1.012 (0.409 – 2.504) p 0.979
Enfermedad hepática crónica	1.040 (0.370 – 2.919) p 0.941		0.939 (0.222 – 3.972) p 0.932		0.826 (0.185 – 3.684) p 0.803
Asma	0.646 (0.156 – 2.686) p 0.548		1.274 (0.295 – 5.507) p 0.746		1.142 (0.266 – 4.905) p 0.859
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1.242 (0.450 – 3.425) p 0.675		1.803 (0.547 – 5.948) p 0.333		1.551 (0.363 – 6.622) p 0.554
					2.189 (0.654 – 7.326) p 0.204

Insuficiencia cardiaca	17.986 (2.141-151.091) p 0.008	0.003 (0.000 – 1.694) p 0.979	28.568 (2.817–289.743) p 0.005	23.571 (2.333–238.134) p 0.007
Tabaquismo	1.310 (0.881 – 1.947) p 0.182	1.143 (0.652 – 2.004) p 0.640	2.018 (1.205 – 3.378) p 0.008	1.048 (1.048 – 3.383) p 0.033

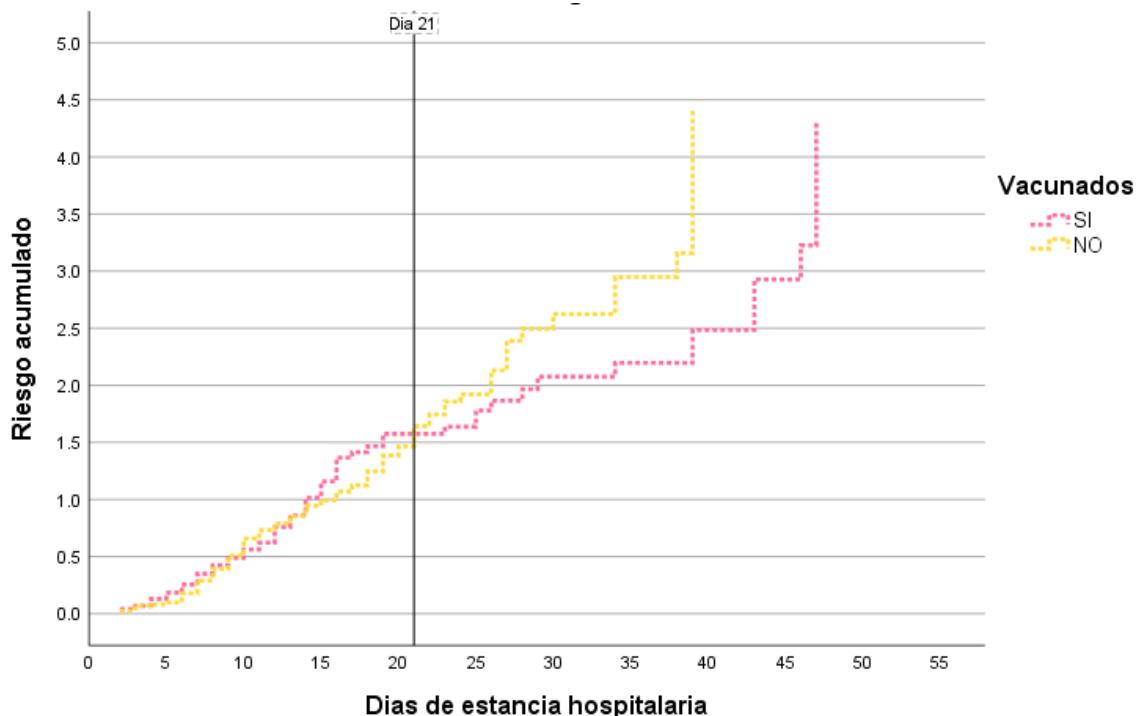
*CNAF: cánulas de alto flujo, VMI: ventilación mecánica invasiva.

Fuente: SPSS versión 25.

No se encontraron hallazgos significativos en cuanto a neumonía grave o el uso de CNAF. Por el contrario, se evidencia que la obesidad, con un HR de 2.229 con un IC 95% que va de 1.470 a 3.380, y la insuficiencia cardiaca con un HR de 28.568 con un CI 95 del 2.817 a 289.743, aumentan el riesgo de intubación. En lo que respecta a la mortalidad, solo la obesidad presenta un HR de 2.422 con un IC 95% de 1.585 a 3.699, lo que indica un aumento del riesgo.

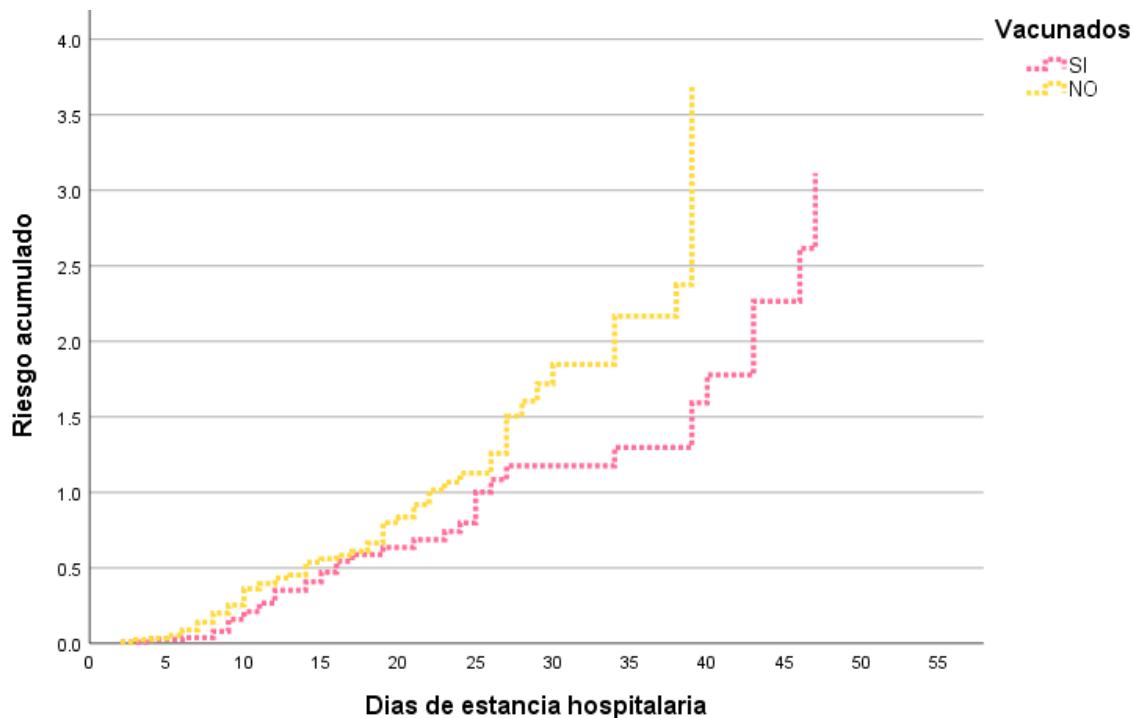
En las figuras VII 9.1, 9.2 y 9.3 se esquematiza el riesgo acumulado en función de las covariables.

Figura VII 9.1 Riesgo acumulado de neumonía grave por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión.



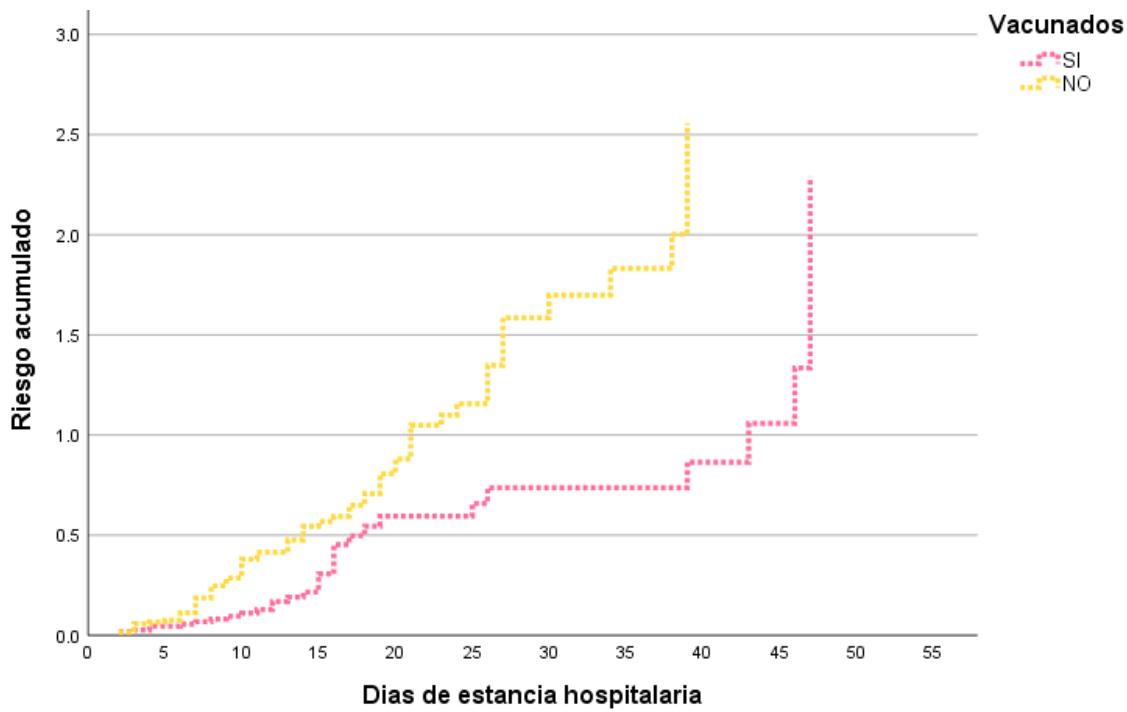
Fuente: SPSS versión 25.

Figura VII 9.2. Riesgo acumulado de uso de CNAF por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión.



Fuente: SPSS versión 25.

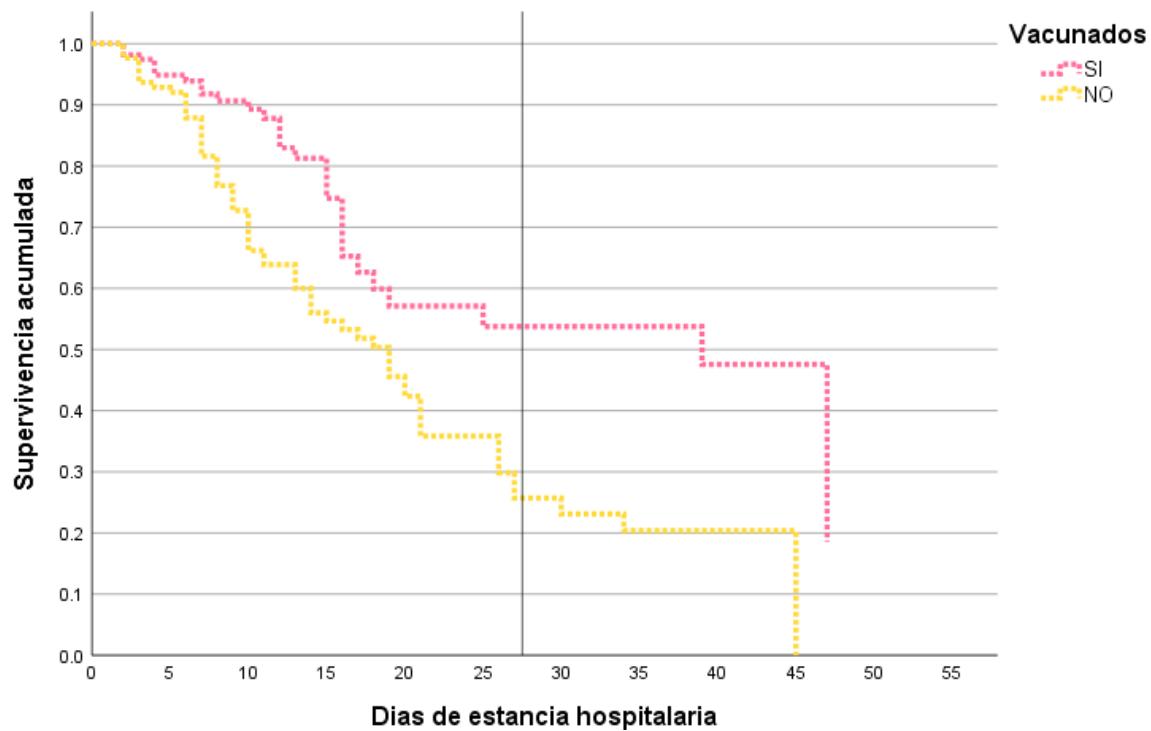
Figura VII 9.3 Riesgo acumulado de ventilación mecánica invasiva por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión.



Fuente: SPSS versión 25.

Para el objetivo principal, la neumonía grave, el método es invalido debido al entrecruzamiento de ambas curvas. Para las CNAF y VMI persiste el riesgo aumentado en el grupo de no vacunados.

Figura VII 9.4 Supervivencia acumulada por estado de vacunación ajustado por comorbilidades e inmunosupresión.



Fuente: SPSS versión 25.

En la figura VII 9.4, se observa la supervivencia acumulada en la media de covariables, siendo mayor en el grupo de vacunados. A mitad del tiempo de seguimiento, la supervivencia es aproximadamente del 55% para los vacunados y del 25% para los no vacunados.

VIII. DISCUSIÓN

Este estudio realizado en pacientes ingresados que cumplía criterios de neumonía por SARS-COV2 entre abril y diciembre del año 2021, se dividió en 2 cohortes: vacunados y no vacunados. En ambos grupos la prevalencia de hombres fue mayor, con un 54% para los no vacunados y 59,3% en los vacunados, lo que resulta en un porcentaje general del 56,6%. En otros estudios, la prevalencia de hombres también fue mayor, sin embargo, se alcanzaron porcentajes más altos llegando hasta un 92,3% y 93,9%. (Butt et al., 2022; Grapsa et al., 2022)

La edad fue similar en ambas cohortes, con un ligero aumento en los vacunados, cuyo promedio de edad fue de 55 años con respecto a los no vacunados, que resultaron más jóvenes con un promedio de 52 años. No obstante, el rango no es tan amplio entre estos dos promedios, incluso al realizar comparaciones entre el mínimo y el máximo, de ambos grupos, se muestran resultados similares. Esto coincide con diferentes estudios, que evidencian que la población mayor representa un gran porcentaje. (Wada et al., 2022)

En cuanto a la escolaridad, para los no vacunados fue más prevalente el grado de primaria con un 31% mientras que para los no vacunados el grado de escolaridad aumento hasta secundaria. Los días de estancia de hospitalaria también fueron equiparables con un promedio de 14 días para los no vacunados y un día menos para lo vacunados, con un promedio de 13 días. Al revisar los máximos y mínimos, se encuentra que hay 10 días más para los vacunados. A diferencia de lo publicado, que ha encontrado a los vacunados con estancias más cortas. (Wada et al., 2022)

La variable de inmunosupresión fue más prevalente en los pacientes vacunados, con un 6,2% para aquellos que recibieron fármacos y un 3% para cualquier tipo de cáncer; esto corresponde con la probabilidad que tenían los pacientes con infección por avance de estar inmunodeprimidos (Mirouse et al., 2023; Tenforde et al., 2021) además de que este grupo, también fueron de los prioritarios para la vacunación.

Dentro de las comorbilidades, se observó una mayor prevalencia en los vacunados, siendo la hipertensión la más común, seguida de la diabetes y la obesidad. En estudios previos se había descrito que los pacientes con infección irruptiva presentaban mayor probabilidad de tener comorbilidades. (Butt et al., 2022; Grapsa et al., 2022; Wada et al., 2022) Siendo la hipertensión sistémica, la más prevalente. (Meister et al., 2023; Mirouse et al., 2023)

En ambas cohortes, la prevalencia de clasificación grave fue mayor; sin embargo, se obtuvo un porcentaje mayor en la cohorte no vacunada, alcanzando un 96.5%, en comparación con el 79.6% de los vacunados. Cabe destacar, que han sido reportados cifras menores para la población vacunada, en esta categoría, de hasta de un 8.1% (Haas et al., 2021)

De acuerdo con la hipótesis principal, se esperaba un riesgo relativo para neumonía grave por COVID-19 en pacientes vacunados igual o mayor de 0.12. Al comparar el resultado obtenido, se encontró que los pacientes vacunados tienen un riesgo relativo de 0.14, alcanzando una protección del 86%. Esta cifra coincide con un estudio; sin embargo, se han documentado niveles de protección de hasta un 97.5%. (Ssentongo et al., 2022) (Haas et al., 2021)

La mayoría de los pacientes presentaban un esquema incompleto, con 54.9%. Se ha establecido que los pacientes que han completado un esquema tienen una probabilidad menor de hasta un 18.2% de desarrollar neumonía grave a comparación del 31.8% para los parcialmente vacunados. (Singh et al., 2021) No obstante, al comparar ambos grupos para evaluar este riesgo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del esquema completo.

En nuestra población, la marca de vacuna predominante fue AstraZeneca, con un 69%, sin existir diferencias entre ambos grupos: esquema completo e incompleto. Esto se debe a que la mayoría de las vacunas aplicadas en nuestro entorno fueron de esta marca. A diferencia de otras poblaciones en las cuales fue mayor la aplicación de la marca Pfizer. (Grapsa et al., 2022)

Al realizar un comparativo entre las distintas marcas para valorar la protección que confiere cada una, no se obtuvo alguna asociación. Esto, probablemente, se debe al tamaño reducido de la muestra, y a la proporción de pacientes que recibieron únicamente una sola marca, como AstraZeneca y Pfizer, lo que dejó un número limitado de pacientes para las otras opciones disponibles.

Se ha demostrado que la protección comienza a partir del día 14 posterior a la aplicación de la vacuna, lo que se conoce como protección temprana. Sin embargo, esta protección disminuye a partir de los 6 meses aumentando el riesgo de infección grave. (Meister et al., 2023; Sadoff et al., 2021) No se pudo obtener una relación entre la fecha de vacunación y el desarrollo de neumonía, debido a que no se consideraron las fechas de aplicación de la vacuna en relación con inicio de los síntomas, debido a que varios pacientes no contaban con esta información en sus expedientes clínicos. Además, no se realizó el seguimiento de los pacientes más allá de la estancia hospitalaria documentada.

Al momento de evaluar a los pacientes para el uso de dispositivos de oxígeno, uno de los más utilizados fueron las cánulas de alto flujo. Al observar las tablas se evidencia que los no vacunados presentaron un mayor uso que los vacunados, un 61.9% contra 41.6%, respectivamente. Al comparar ambas cohortes se obtuvo un riesgo relativo del 0.437, un factor protector de 56.3%. Similar a lo descrito en los pocos estudios que valoraron esta variable, en los cuales se encontró una efectividad del 55% que puede variar hasta un 20,6%. (Bernal et al., 2023; Busic et al., 2022)

Para la ventilación mecánica invasiva, también se observó una relación similar en ambas cohortes, los vacunados presentaron menos necesidad de intubación, con un 70.8%, que los no vacunados con un 37.2%. Es resultado es comparable a un estudio multicéntrico realizado en Francia, con cifra de 70.7% en los no inmunizados, a pesar de que ambos grupos presentaron una enfermedad igual de severa. (Mirouse et al., 2023) En Israel, se evidenció una disminución del 67% de requerimiento de ventilación mecánica. (Rinott et al., 2021) El riesgo relativo obtenido fue de 0.244 lo que otorga un factor protector de 75,6% para la intubación.

Esto es mayor con respecto al reportado en un único centro en México, de 33%. (Pérez-Padilla et al., 2022)

Es importante destacar que no se excluyeron aquellos pacientes que denegaron la intubación, lo cual puede introducir sesgo en los pacientes que se consideraron como no intubados.

Si bien los pacientes vacunados han presentado protección contra la ventilación mecánica presentan más comorbilidades en un 71%. (Teran-Tinedo et al., 2022) en nuestro estudio al menos 41.6% de los pacientes intubados tenían alguna comorbilidad, la más prevalente fue la obesidad con 51 pacientes.

Al evaluar el riesgo acumulado para nuestro objetivo principal, la neumonía grave, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Lo que cambia para las CNAF y la ventilación mecánica invasiva en la cual se observa un riesgo acumulado aumentado para la cohorte de no vacunados para ambas variables.

La mortalidad fue más alta en el grupo no vacunado con un 58,4%, en comparación con el 27,4% del grupo vacunado. Esta relación inversa ha sido demostrada en otros estudios. (Huespe et al., 2023) En México, se observaron valores similares para los inmunizados, de un 25,1%. (Hernández-Solis et al., 2023) Por otro lado, han sido reportados porcentajes más bajos de mortalidad para la población no vacunada de hasta un 7,7%. (Baker et al., 2023)

Es ampliamente conocido que la mortalidad fue muy alta; por ello uno de los objetivos clave en este estudio fue demostrar que la vacunación confería un factor protector contra la mortalidad, se calculó un riesgo relativo de 0.26 lo que indica que la vacunación protege un 74% contra la muerte asociada a COVID-19. De acuerdo con esto se obtuvo un factor protector mayor a lo reportado previamente donde oscilaba del 23 al 35%. (Grapsa et al., 2022; Huespe et al., 2023) Se han determinado que aquellos pacientes vacunados que fallecieron presentaron una mayor edad con una media de 72 años, mayor número de comorbilidades con una media de 3 y más probabilidades de estar inmunodeprimidos en un 41%. (Lauring et al., 2022)

Al analizar las curvas de Kaplan-Meier hay evidencia de mayor supervivencia en los vacunados con una diferencia de aproximada de 10 días, lo cual no difiere a lo previamente descrito. (Bernal et al., 2023; Hernández-Solis et al., 2023)

Existen múltiples factores de riesgo que contribuyen a neumonía grave, necesidad de ventilación y la muerte. Por ello se realizó la regresión de Cox para variables confusoras que pudieran influir en estos desenlaces asociados a la neumonía grave.

Para nuestro objetivo principal no hubo influencia negativa por parte de estas variables, que incluyen la inmunosupresión y las comorbilidades, ya que se mostraron intervalos de confianza amplios y sin valor de p significativo, lo mismo ocurrió para las CNAF. A diferencia de otros estudios en los cuales se ha encontraron a la hipertensión, la infección por VIH y pacientes receptores de trasplante renal con un riesgo incrementado para gravedad. (García Sánchez et al., 2023) Así mismo, las enfermedades renales también confieren un riesgo aumentado con un HR ajustado de 1,92 seguida de enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cerebrovasculares, diabetes y canceres. (Meister et al., 2023)

Para la ventilación mecánica, se obtuvo con una influencia significativa a la obesidad, alcanzando un HR de 2.22, seguido de la insuficiencia cardiaca con un HR 30.56, y si bien el riesgo descrito es alto, el intervalo de confianza resultado muy amplio. Ambos resultados ya se han documentado en estudios previos, estableciendo que la obesidad y las enfermedades cardiovasculares confiere un riesgo incrementado. (Bernal et al., 2023) Con respecto a la población mexicana también se halló que la obesidad confiere mayor riesgo de intubación. (Bello-Chavolla et al., 2020)

La obesidad también actúa como un importante factor de riesgo para la mortalidad con un HR 2.42. Corroborado en otros estudios, con un OR de 1,67, sobre todo para la obesidad clase III, obteniendo resultados más altos de hasta un 4,98. (Bello-Chavolla et al., 2020)

IX. CONCLUSIONES

La presente investigación demostró que la vacunación contra COVID-19 ofrece una protección importante contra la neumonía grave. Este hallazgo es crucial pues es una de las complicaciones más serias asociadas a la infección por SARS-CoV-2, siendo responsable de una alta tasa de hospitalización.

Además del objetivo principal, las vacunas también demostraron una efectividad significativa al reducir la incidencia de desenlaces adversos como es el requerimiento de cánulas de alto flujo, la ventilación mecánica invasiva y, la mortalidad relacionada con la infección. Esto subrayada la importancia de la vacunación no solo como medida preventiva sino una estrategia clave para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Un aspecto central durante la realización de este trabajo fue la evaluación de factores de riesgo, tales como las comorbilidades preexistentes y la inmunosupresión. Entre estos factores, el más relevante fue la obesidad, desempeñando un factor crítico en el aumento del riesgo de ventilación mecánica invasiva y muerte.

Los hallazgos resultan especialmente relevantes para grupos vulnerables, como son aquellos pacientes con comorbilidades y adultos mayores, quienes son más propensos a sufrir complicaciones graves.

La administración de vacunas debe continuar siendo una prioridad como estrategia de salud pública, pues al reducir la transmisión del virus y la severidad de la infección, desempeñan un papel importante al mitigar el efecto del COVID-19 en la salud de nuestra población. No solo garantizar su administración, sino también fomentar su aceptación contribuyen a disminuir la carga de esta enfermedad.

IX. PROPUESTAS

Los resultados obtenidos sobre los beneficios de la vacunación contra SARS-CoV-2, resaltan la importancia de continuar implementando las campañas de vacunación.

Una problemática significativa que ha rodeado este tema es la negativa para vacunarse, motivada por diversas razones. Por ello, es fundamental desarrollar campañas de concientización que educhen sobre la eficacia y seguridad de las vacunas, con el objetivo de aumentar el porcentaje de aceptación. Para lograrlo, se pueden realizar charlas informativas, así como la creación y distribución de material audiovisual, como folletos, carteles o videos que respondan a las interrogantes de la población. Utilizar testimonios de personas vacunadas, puede resultar en una herramienta poderosa, para combatir el estigma y animar a otros a sumarse.

Es primordial promover el acceso equitativo a las vacunas, especialmente en comunidades vulnerables que se encuentran alejadas de los centros de salud. Esto se puede llevar a cabo mediante unidades móviles que se trasladen a puntos remotos u ofrecer transporte gratuito a personas que necesiten asistencia para llegar a los centros de vacunación.

La realización de encuestas para identificar las barreras específicas de la vacunación y, con base a los resultados obtenidos, adaptar las estrategias para abordar estas dificultades es crucial.

Finalmente, el seguimiento posterior a la vacunación también es esencial. Establecer líneas directas para que las personas puedan expresar sus preguntas o preocupaciones después de recibir la vacuna, garantizaría un apoyo continuo.

X. BIBLIOGRAFIA

- Accorsi, E. K., Britton, A., Fleming-Dutra, K. E., Smith, Z. R., Shang, N., Derado, G., Miller, J., Schrag, S. J., & Verani, J. R. (2022). Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*, 327(7), 639. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470>
- Amit, S., Regev-Yochay, G., Afek, A., Kreiss, Y., & Leshem, E. (2021). Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet*, 397(10277), 875–877. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7)
- Arashiro, T., Miwa, M., Nakagawa, H., Takamatsu, J., Oba, K., Fujimi, S., Kikuchi, H., Iwasawa, T., Kanbe, F., Oyama, K., Kanai, M., Ogata, Y., Asakura, T., Asami, T., Mizuno, K., Sugita, M., Jinta, T., Nishida, Y., Kato, H., ... Suzuki, M. (2024). COVID-19 vaccine effectiveness against severe COVID-19 requiring oxygen therapy, invasive mechanical ventilation, and death in Japan: A multicenter case-control study (MOTIVATE study). *Vaccine*, 42(3), 677–688. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.12.033>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Roush, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Baker, T. B., Bolt, D. M., Smith, S. S., Piasecki, T. M., Conner, K. L., Bernstein, S. L., Hayes-Birchler, T., Theobald, W. E., & Fiore, M. C. (2023). The Relationship of COVID-19 Vaccination with Mortality Among 86,732 Hospitalized Patients: Subpopulations, Patient Factors, and Changes over Time. *Journal of General Internal Medicine*, 38(5), 1248–1255. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-08007-0>
- Barda, N., Dagan, N., Cohen, C., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Kohane, I. S., Reis, B. Y., & Balicer, R. D. (2021). Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*, 398(10316), 2093–2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

- Bekker, L.-G., Garrett, N., Goga, A., Fairall, L., Reddy, T., Yende-Zuma, N., Kassanjee, R., Collie, S., Sanne, I., Boulle, A., Seocharan, I., Engelbrecht, I., Davies, M.-A., Champion, J., Chen, T., Bennett, S., Mametja, S., Semenza, M., Moultrie, H., ... Dawson, R. (2022). Effectiveness of the Ad26.COV2.S vaccine in health-care workers in South Africa (the Sisonke study): results from a single-arm, open-label, phase 3B, implementation study. *The Lancet*, 399(10330), 1141–1153. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00007-1)
- Bello-Chavolla, O. Y., Bahena-López, J. P., Antonio-Villa, N. E., Vargas-Vázquez, A., González-Díaz, A., Márquez-Salinas, A., Fermín-Martínez, C. A., Naveja, J. J., & Aguilar-Salinas, C. A. (2020). Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), 2752–2761. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451–2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
- Bernal, E., García-Villalba, E., Pons, E., Vicente, M. R., Tomás, C., Minguela, A., Hernández, M. D., Puche, G., Carter, P., Martinez, M., Alcaraz, A., Nuñez, M. L., Sancho, N., Villalba, M. C., Cano, A., Muñoz, A., & Báguena, C. (2023). Role of vaccination and anti-SARS-CoV-2 antibodies in the clinical outcome of hospitalized COVID-19 patients. *Medicina Clínica (English Edition)*, 160(11), 476–483. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2022.12.015>
- Bhargava, A., Fukushima, E. A., Levine, M., Zhao, W., Tanveer, F., Szpunar, S. M., & Saravolatz, L. (2020). Predictors for Severe COVID-19 Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1962–1968. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa674>
- Birhane, M., Bressler, S., Chang, G., Clark, T., Dorrough, L., Fischer, M., Watkins, L. F., Goldstein, J. M., Kugeler, K., Langley, G., Lecy, K., Martin, S., Medalla, F., Mitruka, K., Nolen, L., Sadigh, K., Spratling, R., Thompson, G., & Trujillo, A. (2021). COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1–April 30, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(21), 792–793. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7021e3>

Brodin, P. (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*, 27(1), 28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>

Brunner-Ziegler, S., Spath, T., Kornek, G., König, F., Parschalk, B., Schnetzinger, M., Straßl, R. P., Savic, R., Foit, A., Resch, H., & Thalhammer, F. (2022). Postvaccination infections among staff of a tertiary care hospital after vaccination with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vector and mRNA-based vaccines. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(4), 596–601. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.023>

Burnim, M. S., Wang, K., Checkley, W., Nolley, E. P., Xu, Y., & Garibaldi, B. T. (2022). The Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 50(3), e253–e262. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005309>

Basic, N., Lucijanic, T., Barsic, B., Luksic, I., Basic, I., Kurdija, G., Barbic, L., Kunstek, S., Jelic, T., & Lucijanic, M. (2022). Vaccination provides protection from respiratory deterioration and death among hospitalized COVID-19 patients: Differences between vector and mRNA vaccines. *Journal of Medical Virology*, 94(6), 2849–2854. <https://doi.org/10.1002/jmv.27666>

Butt, A. A., Yan, P., Shaikh, O. S., Mayr, F. B., & Omer, S. B. (2022). Rate and Risk Factors for Severe/Critical Disease Among Fully Vaccinated Persons With Breakthrough Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in a High-Risk National Population. *Clinical Infectious Diseases*, 75(1), e849–e856. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1023>

Carnalla, M., Basto-Abreu, A., Stern, D., Colchero, M. A., Bautista-Arredondo, S., Alpuche-Aranda, C. M., Martínez-Barnetche, J., Romero-Martínez, M., Cortés-Alcalá, R., López-Martínez, I., Aparicio-Antonio, R., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de anticuerpos y vacunación contra SARS-CoV-2 en 2022 en México. *Salud Pública de México*, 65, s135–s145. <https://doi.org/10.21149/14834>

Chung, H., He, S., Nasreen, S., Sundaram, M. E., Buchan, S. A., Wilson, S. E., Chen, B., Calzavara, A., Fell, D. B., Austin, P. C., Wilson, K., Schwartz, K. L., Brown, K. A., Gubbay, J. B., Basta, N. E., Mahmud, S. M., Righolt, C. H., Svenson, L. W., MacDonald, S. E., ... Kwong, J. C. (2021). Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-

1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. BMJ, n1943. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1943>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2022, marzo 3). Vacunas COVID-19 autorizadas. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>

Cortés, R., Gómez, R., & Ricaño, X. (2020). Política Nacional de Vacunación contra el virus SARS-CoV-2, para la prevención de la COVID-19 en México. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/597831/Salud_PN_Vacunaci_n_COVID-19_documento_rector__08dic20.pdf

Cromer, D., Juno, J. A., Khoury, D., Reynaldi, A., Wheatley, A. K., Kent, S. J., & Davenport, M. P. (2021). Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nature Reviews Immunology*, 21(6), 395–404. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00550-x>

Cromer, D., Steain, M., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Khan, S. R., Sasson, S. C., Kent, S. J., Khoury, D. S., & Davenport, M. P. (2023). Predicting vaccine effectiveness against severe COVID-19 over time and against variants: a meta-analysis. *Nature Communications*, 14(1), 1633. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37176-7>

Cromer, D., Steain, M., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., Kent, S. J., Triccas, J. A., Khoury, D. S., & Davenport, M. P. (2022). Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *The Lancet Microbe*, 3(1), e52–e61. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00267-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00267-6)

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

Dash, G. C., Subhadra, S., Turuk, J., Parai, D., Rath, S., Sabat, J., Rout, U. K., Kanungo, S., Choudhary, H. R., Nanda, R. R., Pattnaik, M., Pati, S., & Bhattacharya, D. (2022). Breakthrough SARS-CoV-2 infections among BBV-152 (COVAXIN®) and

AZD1222 (COVISHIELD) recipients: Report from the eastern state of India. *Journal of Medical Virology*, 94(3), 1201–1205. <https://doi.org/10.1002/jmv.27382>

de Gier, B., Andeweg, S., Joosten, R., ter Schegget, R., Smorenburg, N., van de Kassteele, J., Hahné, S. J., van den Hof, S., de Melker, H. E., & Knol, M. J. (2021). Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Eurosurveillance*, 26(31). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640>

Escudero, X., Guarner, J., Galindo-Fraga, A., Escudero-Salamanca, M., Alcocer-Gamba, M. A., & Del-Río, C. (2021). La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México. *Archivos de Cardiología de México*, 90(91). <https://doi.org/10.24875/ACM.M20000064>

España, P. P., Bilbao-González, A., Larrea, N., Castillo-Sintes, I., García-Gutiérrez, S., Portuondo, J., Villanueva, A., Uranga, A., Legarreta, M. J., Gascon, M., Quintana, J. M., Portuondo, J., Garcia, J., Tiscar, V., Bilbao, A., Castillo, I., García-Gutierrez, S., Quintana, J. M., Legarreta, M. J., ... Rodríguez, L. (2023). Impact of prior SARS-CoV-2 infection and vaccination on COVID-19 hospital admission and mortality amongst nursing home residents. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(8), 1771–1778. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02446-3>

Ferdinands, J. M., Rao, S., Dixon, B. E., Mitchell, P. K., DeSilva, M. B., Irving, S. A., Lewis, N., Natarajan, K., Stenehjem, E., Grannis, S. J., Han, J., McEvoy, C., Ong, T. C., Naleway, A. L., Reese, S. E., Embi, P. J., Dascomb, K., Klein, N. P., Griggs, E. P., ... Fireman, B. (2022). 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, August 2021–January 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(7), 255–263. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>

Ferdinands, J. M., Rao, S., Dixon, B. E., Mitchell, P. K., DeSilva, M. B., Irving, S. A., Lewis, N., Natarajan, K., Stenehjem, E., Grannis, S. J., Han, J., McEvoy, C., Ong, T. C., Naleway, A. L., Reese, S. E., Embi, P. J., Dascomb, K., Klein, N. P., Griggs, E. P., ... Fireman, B. (2022). Waning of vaccine effectiveness against moderate and

severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study. BMJ, e072141. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072141>

Foxon, F. (2021). Correlations Between COVID-19 Cases, Test Positivity Rates, and Vaccinations in the United States. Qeios. <https://doi.org/10.32388/QG3ALT>

Frat, J.-P., Quenot, J.-P., Badie, J., Coudroy, R., Guitton, C., Ehrmann, S., Gacouin, A., Merdji, H., Auchabie, J., Daubin, C., Dureau, A.-F., Thibault, L., Sedillot, N., Rigaud, J.-P., Demoule, A., Fatah, A., Terzi, N., Simonin, M., Danjou, W., ... SACCHERI, C. (2022). Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19. JAMA, 328(12), 1212. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.15613>

Frater, J., Ewer, K. J., Ogbe, A., Pace, M., Adele, S., Adland, E., Alagaratnam, J., Aley, P. K., Ali, M., Ansari, M. A., Bara, A., Bittaye, M., Broadhead, S., Brown, A., Brown, H., Cappuccini, F., Cooney, E., Dejnirattisai, W., Dold, C., ... Clutterbuck, E. A. (2021). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. The Lancet HIV, 8(8), e474–e485. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00103-X)

Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine, 383(18), 1757–1766. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>

García Sánchez, R., Morales Pogoda, I. I., & Rugerio Trujillo, D. A. (2023). Efectos de la vacunación en el COVID-19 severo en el Departamento de Medicina Intensiva del Hospital Central Militar. Medicina Crítica, 37(3), 229–234. <https://doi.org/10.35366/111300>

García-Pereña, L., Ramos Sesma, V., Tornero Divieso, M. L., Lluna Carrascosa, A., Velasco Fuentes, S., & Parra-Ruiz, J. (2022). Benefits of early use of high-flow-nasal-cannula (HFNC) in patients with COVID-19 associated pneumonia. Medicina Clínica (English Edition), 158(11), 540–542. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.05.024>

Gobierno de México. (2021, mayo 11). Política nacional de vacunación contra el SARS-CoV2 para la prevención de la COVID-19 en México.

https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/05/11May2021_PNVx_COVID.pdf.

- Grannis, S. J., Rowley, E. A., Ong, T. C., Stenehjem, E., Klein, N. P., DeSilva, M. B., Naleway, A. L., Natarajan, K., & Thompson, M. G. (2021). Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19–Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Nine States, June–August 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(37), 1291–1293. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e2>
- Graña, C., Ghosn, L., Evrenoglou, T., Jarde, A., Minozzi, S., Bergman, H., Buckley, B. S., Probyn, K., Villanueva, G., Henschke, N., Bonnet, H., Assi, R., Menon, S., Marti, M., Devane, D., Mallon, P., Lelievre, J.-D., Askie, L. M., Kredo, T., ... Boutron, I. (2022). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477>
- Grapsa, E., Adamos, G., Andrianopoulos, I., Tsolaki, V., Giannakoulis, V. G., Karavidas, N., Giannopoulou, V., Sarri, K., Mizi, E., Gavrielatou, E., Papathanakos, G., Mantzarlis, K. D., Mastora, Z., Magira, E., Koulouras, V., Kotanidou, A., & Siempos, I. I. (2022). Association Between Vaccination Status and Mortality Among Intubated Patients With COVID-19–Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA Network Open*, 5(10), e2235219. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.35219>
- Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. (2021, agosto 2). https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/659911/GuiaTx_COVID19_Conseño_2021.08.02_compressed.pdf.
- Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., Brooks, N., Smaja, M., Mircus, G., Pan, K., Southern, J., Swerdlow, D. L., Jodar, L., Levy, Y., & Alroy-Preis, S. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*, 397(10287), 1819–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)

- Hacisuleyman, E., Hale, C., Saito, Y., Blachere, N. E., Bergh, M., Conlon, E. G., Schaefer-Babajew, D. J., DaSilva, J., Muecksch, F., Gaebler, C., Lifton, R., Nussenzweig, M. C., Hatzioannou, T., Bieniasz, P. D., & Darnell, R. B. (2021). Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2212–2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000>
- Hadj Hassine, I. (2022). Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology*, 32(4). <https://doi.org/10.1002/rmv.2313>
- Hall, V. J., Foulkes, S., Saei, A., Andrews, N., Ogutu, B., Charlett, A., Wellington, E., Stowe, J., Gillson, N., Atti, A., Islam, J., Karagiannis, I., Munro, K., Khawam, J., Chand, M. A., Brown, C. S., Ramsay, M., Lopez-Bernal, J., Hopkins, S., ... Heeney, J. (2021). COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*, 397(10286), 1725–1735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., ... Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Kou, Z., Li, W., Farzan, M., & Jiang, S. (2004). Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 324(2), 773–781. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.09.106>
- Hernández-Solis, A., Reding-Bernal, A., Hernández Solis, A., García de los Ríos, F. A., & Cantú-Torres, V. P. (2023). Mortalidad de pacientes previamente inmunizados para SARS-CoV-2 en una unidad de cuidados respiratorios de la Ciudad de México. *Salud Pública de México*, 65(3, may-jun), 303–304. <https://doi.org/10.21149/14667>
- Höft, M. A., Burgers, W. A., & Riou, C. (2023). The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV. *Cellular & Molecular Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01087-w>

- Homan, T., Mazzilli, S., Chieti, A., Musa, A., Roth, A., Fortunato, F., Bisceglia, L., Prato, R., Lopalco, P. L., & Martinelli, D. (2022). Covid-19 vaccination programme effectiveness against SARS-CoV-2 related infections, hospital admissions and deaths in the Apulia region of Italy: a one-year retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 12(1), 18597. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23235-4>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Huang, Y.-Z., & Kuan, C.-C. (2022). Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(5), 1770–1776. https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28248
- Huespe, I. A., Ferraris, A., Laluezza, A., Valdez, P. R., Peroni, M. L., Cayetti, L. A., Mirofsky, M. A., Boietti, B., Gómez-Huelgas, R., Casas-Rojo, J. M., Antón-Santos, J. M., Núñez-Cortés, J. M., Lumbrieras, C., Ramos-Rincón, J., Barrio, N. G., Pedrera-Jiménez, M., Martín-Escalante, M. D., Ruiz, F. R., Onieva-García, M. Á., ... Gómez-Varela, D. (2023). COVID-19 vaccines reduce mortality in hospitalized patients with oxygen requirements: Differences between vaccine subtypes. A multicontinental cohort study. *Journal of Medical Virology*, 95(5). <https://doi.org/10.1002/jmv.28786>
- Ikeokwu, A. E., Lawrence, R., Osieme, E. D., Gidado, K. M., Guy, C., & Dolapo, O. (2023). Unveiling the Impact of COVID-19 Vaccines: A Meta-Analysis of Survival Rates Among Patients in the United States Based on Vaccination Status. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.43282>
- Jara, A., Undurraga, E. A., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., Jara, G., Pizarro, A., Acevedo, J., Leo, K., Leon, F., Sans, C., Leighton, P., Suárez, P., García-Escorza, H., & Araos, R. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*, 385(10), 875–884. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>
- Jara, A., Undurraga, E. A., Zubizarreta, J. R., González, C., Pizarro, A., Acevedo, J., Leo, K., Paredes, F., Bralic, T., Vergara, V., Mosso, M., Leon, F., Parot, I., Leighton, P., Suárez, P., Rios, J. C., García-Escorza, H., & Araos, R. (2022). Effectiveness of

- homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *The Lancet Global Health*, 10(6), e798–e806. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00112-7)
- Jiesisibieke, Z. L., Liu, W.-Y., Yang, Y.-P., Chien, C.-W., & Tung, T.-H. (2023). Effectiveness and Safety of COVID-19 Vaccinations: An Umbrella Meta-Analysis. *International Journal of Public Health*, 68. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605526>
- Jing, X., Han, M., Wang, X., & Zhou, L. (2023). SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infection in the older adults: a meta-analysis and systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 577. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08553-w>
- Kevadiya, B. D., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Bajwa, N., Soni, D., Das, S., Hasan, M., Patel, M., Senan, A. M., Gorantla, S., McMillan, J., Edagwa, B., Eisenberg, R., Gurumurthy, C. B., Reid, S. P. M., Punyadeera, C., Chang, L., & Gendelman, H. E. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nature Materials*, 20(5), 593–605. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00906-z>
- Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., Subbarao, K., Kent, S. J., Triccas, J. A., & Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 27(7), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
- Lauring, A. S., Tenforde, M. W., Chappell, J. D., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., Ghamande, S., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., Shapiro, N. I., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Erickson, H. L., ... Self, W. H. (2022). Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*, e069761. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069761>
- Law, M., Ho, S. S. H., Tsang, G. K. C., Ho, C. M. Y., Kwan, C. M., Yan, V. K. C., Yiu, H. H. E., Lai, F. T. T., Wong, I. C. K., & Chan, E. W. Y. (2023). Efficacy and effectiveness of inactivated vaccines against symptomatic COVID-19, severe COVID-19, and COVID-19 clinical outcomes in the general population: a systematic review and

- meta-analysis. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 37, 100788. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100788>
- Le Pape, S., Savart, S., Arrivé, F., Frat, J.-P., Ragot, S., Coudroy, R., & Thille, A. W. (2023). High-flow nasal cannula oxygen versus conventional oxygen therapy for acute respiratory failure due to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*, 13(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01208-8>
- Lee, A. R. Y. Bin, Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M. X., Muthiah, M. D., Tay, S. H., Teo, C. B., Tan, B. K. J., Chan, Y. H., Sundar, R., & Soon, Y. Y. (2022). Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, e068632. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>
- Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Katz, R., Herzl, E., Golan, Z., Schreiber, L., Wolf, T., Nadler, V., Ben-Tov, A., Kuint, J., Gazit, S., Patalon, T., Chodick, G., & Kishony, R. (2021). Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nature Medicine*, 27(5), 790–792. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7>
- Lewnard, J. A., Patel, M. M., Jewell, N. P., Verani, J. R., Kobayashi, M., Tenforde, M. W., Dean, N. E., Cowling, B. J., & Lopman, B. A. (2021). Theoretical Framework for Retrospective Studies of the Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccines. *Epidemiology*, 32(4), 508–517. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001366>
- Li, M., Wang, H., Tian, L., Pang, Z., Yang, Q., Huang, T., Fan, J., Song, L., Tong, Y., & Fan, H. (2022). COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 146. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, 21(3), 335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Lin, D.-Y., Gu, Y., Xu, Y., Wheeler, B., Young, H., Sunny, S. K., Moore, Z., & Zeng, D. (2022). Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA*, 328(14), 1415. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.17876>

- Liu, C., Lee, J., Ta, C., Soroush, A., Rogers, J. R., Kim, J. H., Natarajan, K., Zucker, J., Perl, Y., & Weng, C. (2022). Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Breakthrough Infections in Fully mRNA-Vaccinated Individuals: Retrospective Analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*, 8(5), e35311. <https://doi.org/10.2196/35311>
- Liu, Q., Qin, C., Liu, M., & Liu, J. (2021). Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 10(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00915-3>
- Liu, Y., Mao, B., Liang, S., Yang, J.-W., Lu, H.-W., Chai, Y.-H., Wang, L., Zhang, L., Li, Q.-H., Zhao, L., He, Y., Gu, X.-L., Ji, X.-B., Li, L., Jie, Z.-J., Li, Q., Li, X.-Y., Lu, H.-Z., Zhang, W.-H., ... Xu, J.-F. (2020). Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *European Respiratory Journal*, 55(5), 2001112. <https://doi.org/10.1183/13993003.01112-2020>
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., Simmons, R., Cottrell, S., Roberts, R., O'Doherty, M., Brown, K., Cameron, C., Stockton, D., McMenamin, J., & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*, n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>
- Lozano, R., Montoya, A., Razo, C., Schumacher, A., Confort, H., Pease, S., Jones, D., Watson, S., & Naghavi, M. (2023). Impacto de COVID-19 en la esperanza de vida en México. Un análisis basado en el estudio <i>Global Burden of Disease</i>. 2021. *Gaceta Médica de México*, 159(6). <https://doi.org/10.24875/GMM.23000420>
- Macchia, A., Ferrante, D., Angeleri, P., Biscayart, C., Mariani, J., Esteban, S., Tablado, M. R., & de Quirós, F. G. B. (2021). Evaluation of a COVID-19 Vaccine Campaign and SARS-CoV-2 Infection and Mortality Among Adults Aged 60 Years And Older in a Middle-Income Country. *JAMA Network Open*, 4(10), e2130800. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30800>
- Marco, J. J. G., Pasquín, M. J. Á., & Martín, S. M. (2021). Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *FMC - Formación Médica*

Continuada en Atención Primaria, 28(8), 442–451.
<https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.07.001>

Martínez-Baz, I., Miqueleiz, A., Casado, I., Navascués, A., Trobajo-Sanmartín, C., Burgui, C., Guevara, M., Ezpeleta, C., & Castilla, J. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain, January to April 2021. *Eurosurveillance*, 26(21). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.2100438>

Meister, T., Kolde, A., Fischer, K., Pisarev, H., Kolde, R., Kalda, R., Suija, K., Tisler, A., & Uusküla, A. (2023). A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. *Scientific Reports*, 13(1), 8531. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35591-w>

Meslé, M. M. I., Brown, J., Mook, P., Katz, M. A., Hagan, J., Pastore, R., Benka, B., Redlberger-Fritz, M., Bossuyt, N., Stouten, V., Vernemmen, C., Constantinou, E., Maly, M., Kynčl, J., Sanca, O., Krause, T. G., Vestergaard, L. S., Leino, T., Poukka, E., ... Pebody, R. (2024). Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programmes in the WHO European Region from December, 2020, to March, 2023: a retrospective surveillance study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(9), 714–727. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00179-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00179-6)

Mirouse, A., Friol, A., Moreau, A.-S., Jung, B., Jullien, E., Bureau, C., Djibré, M., de Prost, N., Zafrani, L., Argaud, L., Reuter, D., Calvet, L., de Montmollin, E., Benghanem, S., Pichereau, C., Pham, T., Cacoub, P., Biard, L., & Saadoun, D. (2023). Severe SARS-CoV2 pneumonia in vaccinated patients: a multicenter cohort study. *Scientific Reports*, 13(1), 1902. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29131-9>

Mohamed, K., Rzymski, P., Islam, M. S., Makuku, R., Mushtaq, A., Khan, A., Ivanovska, M., Makka, S. A., Hashem, F., Marquez, L., Cseperek, O., Filgueiras, I. S., Fonseca, D. L. M., Mickael, E., Ling, I., Arero, A. G., Cuschieri, S., Minakova, K., Rodríguez-Román, E., ... Rezaei, N. (2022). COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *Journal of Medical Virology*, 94(4), 1336–1349. <https://doi.org/10.1002/jmv.27487>

Monin, L., Laing, A. G., Muñoz-Ruiz, M., McKenzie, D. R., del Molino del Barrio, I., Alaguthurai, T., Domingo-Vila, C., Hayday, T. S., Graham, C., Seow, J., Abdul-

- Jawad, S., Kamdar, S., Harvey-Jones, E., Graham, R., Cooper, J., Khan, M., Vidler, J., Kakkassery, H., Sinha, S., ... Irshad, S. (2021). Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*, 22(6), 765–778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
- Mullender, C., da Costa, K. A. S., Alrubayyi, A., Pett, S. L., & Peppa, D. (2022). SARS-CoV-2 immunity and vaccine strategies in people with HIV. *Oxford Open Immunology*, 3(1). <https://doi.org/10.1093/oxfimm/iqac005>
- Müller, L., Andrée, M., Moskorz, W., Drexler, I., Walotka, L., Grothmann, R., Ptok, J., Hillebrandt, J., Ritchie, A., Rabl, D., Ostermann, P. N., Robitzsch, R., Hauka, S., Walker, A., Menne, C., Grutza, R., Timm, J., Adams, O., & Schaal, H. (2021). Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), 2065–2072. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab381>
- Nanduri, S., Pilishvili, T., Derado, G., Soe, M. M., Dollard, P., Wu, H., Li, Q., Bagchi, S., Dubendris, H., Link-Gelles, R., Jernigan, J. A., Budnitz, D., Bell, J., Benin, A., Shang, N., Edwards, J. R., Verani, J. R., & Schrag, S. J. (2021). Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(34), 1163–1166. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3>
- Obradović, D., Milovančev, A., Plećaš Đurić, A., Sovilj-Gmizić, S., Đurović, V., Šović, J., Đurđević, M., Tubić, S., Bulajić, J., Mišić, M., Jojić, J., Pušara, M., Lazić, I., Đurković, M., Bek Pupovac, R., Vulić, A., & Jozing, M. (2023). High-Flow Nasal Cannula oxygen therapy in COVID-19: retrospective analysis of clinical outcomes – single center experience. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1244650>
- Patalon, T., Gazit, S., Pitzer, V. E., Prunas, O., Warren, J. L., & Weinberger, D. M. (2022). Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine. *JAMA Internal Medicine*, 182(2), 179. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7382>

Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*, 323(8), 707–708. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>

Pérez-Padilla, J. R., Mora-Pavón, A., Hernández-Cárdenas, C. M., Galindo-Fraga, A., Kawa-Karasik, S., Espinoza-Bautista, K. A., & Reyes-Terán, G. (2022). Efectividad de las vacunas contra SARS-CoV-2 en hospitalizados con fallas vacunales en 10 hospitales de la CCINSHAE. *Salud Pública de México*, 131–136. <https://doi.org/10.21149/13521>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Poran, I., Mokh, A. A., Vronsky, D., Drozdinsky, G., Basharim, B., & Eliakim-Raz, N. (2023). Outcomes of vaccinated versus unvaccinated COVID-19 patients in Israel during the Omicron and Delta waves—A retrospective cohort study. *Medicina Clínica*, 161(2), 59–61. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.04.003>

Rinott, E., Youngster, I., & Lewis, Y. E. (2021). Reduction in COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation Following Implementation of a National COVID-19 Vaccination Program — Israel, December 2020–February 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(9), 326–328. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7009e3>

Rodríguez-Borregán, J. C., Cuenca-Fito, E., Peñasco, Y., Huertas Marín, C., Dierssen-Soto, T., Fernández, A., Ferrero-Franco, R., & González-Castro, A. (2023). Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos. *Medicina Clínica*, 161(5), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.04.022>

Sadarangani, M., Marchant, A., & Kollmann, T. R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology*, 21(8), 475–484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>

Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P. A., Truyers, C., Fennema, H., Spiessens, B., Offergeld, K., Scheper, G., Taylor, K. L., Robb, M. L., Treanor, J., Barouch, D. H., Stoddard, J., Ryser, M. F., Marovich, M. A., ... Douoguih, M. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187–2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>

Safiabadi Tali, S. H., LeBlanc, J. J., Sadiq, Z., Oyewunmi, O. D., Camargo, C., Nikpour, B., Armanfard, N., Sagan, S. M., & Jahanshahi-Anbuhi, S. (2021). Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20>

Sanche, S., Lin, Y. T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N., & Ke, R. (2020). High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1470–1477. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>

Santos, L. (2021). Vacunas contra el COVID-19 en México. *Revista Ciencia*, 72(3).

Santos-López, G., Cortés-Hernández, P., Vallejo-Ruiz, V., & Reyes-Leyva, J. (2021). SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gaceta Médica de México*, 157(1). <https://doi.org/10.24875/GMM.20000505>

Secretaría de Salud. (2020, diciembre 24). Arranca vacunación contra COVID-19 en México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/266-arranca-vacunacion-contra-covid-19-en-mexico?idiom=es>.

Secretaría de Salud. (2021). 23º Informe epidemiológico de la situación de COVID-19.

Secretaría de Salud. (2023, junio 8). Plan de gestión a largo plazo para el control del COVID-19. <https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2023/06/2023.06.08-Plan-LP-COVID.pdf>.

Sharif, N., Alzahrani, K. J., Ahmed, S. N., & Dey, S. K. (2021). Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714170>

- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- Sharma, O., Sultan, A. A., Ding, H., & Triggle, C. R. (2020). A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585354>
- Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., & Robertson, C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*, 397(10293), 2461–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
- Shilo, S., Rossman, H., & Segal, E. (2021). Signals of hope: gauging the impact of a rapid national vaccination campaign. *Nature Reviews Immunology*, 21(4), 198–199. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00531-0>
- Singh, C., Naik, B. N., Pandey, S., Biswas, B., Pati, B. K., Verma, M., & Singh, P. K. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccine in preventing infection and disease severity: a case-control study from an Eastern State of India. *Epidemiology and Infection*, 149, e224. <https://doi.org/10.1017/S0950268821002247>
- Song, J., Jeong, S., Choi, S., Oh, Y. H., Park, S. J., Chang, J. young, Cho, Y., Byeon, K., Choi, J. Y., Lee, S., Jung, J., & Park, S. M. (2024). Inverse association with COVID-19 vaccination status of the incidence of pneumonia after SARS-CoV-2 infection: A nationwide retrospective cohort study. *Journal of Infection and Public Health*, 17(4), 650–656. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.02.005>
- Ssentongo, P., Ssentongo, A. E., Voleti, N., Groff, D., Sun, A., Ba, D. M., Nunez, J., Parent, L. J., Chinchilli, V. M., & Paules, C. I. (2022). SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07418-y>
- Suárez, V., Suárez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*, 220(8), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>

Tadayon Najafabadi, B., Rayner, D. G., Shokraee, K., Shokraie, K., Panahi, P., Rastgou, P., Seirafianpour, F., Momeni Landi, F., Alinia, P., Parnianfard, N., Hemmati, N., Banivaheb, B., Radmanesh, R., Alvand, S., Shahbazi, P., Dehghanbanadaki, H., Shaker, E., Same, K., Mohammadi, E., ... Foroutan, F. (2023). Obesity as an independent risk factor for COVID-19 severity and mortality. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015201>

Tartof, S. Y., Slezak, J. M., Fischer, H., Hong, V., Ackerson, B. K., Ranasinghe, O. N., Frankland, T. B., Ogun, O. A., Zamparo, J. M., Gray, S., Valluri, S. R., Pan, K., Angulo, F. J., Jodar, L., & McLaughlin, J. M. (2021). Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 398(10309), 1407–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

Tenforde, M. W., Patel, M. M., Ginde, A. A., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., Gaglani, M., McNeal, T., Ghamande, S., Shapiro, N. I., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Erickson, H. L., Exline, M. C., ... Self, W. H. (2022). Effectiveness of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccines for Preventing Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 74(9), 1515–1524. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab687>

Tenforde, M. W., Self, W. H., Adams, K., Gaglani, M., Ginde, A. A., McNeal, T., Ghamande, S., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., Shapiro, N. I., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Erickson, H. L., ... Patel, M. M. (2021). Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA*, 326(20), 2043. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499>

Tenforde, M. W., Self, W. H., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., Talbot, H. K., Casey, J. D., Mohr, N. M., Zepeski, A., McNeal, T., Ghamande, S., Gibbs, K. W., Files, D. C., Hager, D. N., Shehu, A., Prekker, M. E., Frosch, A. E., Gong, M. N., Mohamed, A., ... IVY Network. (2022). Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing

COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 71(12), 459–465. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7112e1>

Teran-Tinedo, J. R., Gonzalez-Rubio, J., Najera, A., Castany-Faro, A., Contreras, M. de las N., Garcia, I. M., Lopez-Mellado, L., Lorente-Gonzalez, M., Perez-Garvin, P., Sacristan-Crespo, G., Suarez-Ortiz, M., Navarro-Lopez, J. D., Jimenez-Diaz, L., & Landete, P. (2022). Clinical characteristics and respiratory care in hospitalized vaccinated SARS-CoV-2 patients. eClinicalMedicine, 48, 101453. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101453>

Terpos, E., Trougakos, I. P., Gavriatopoulou, M., Papassotiriou, I., Sklirou, A. D., Ntanasis-Stathopoulos, I., Papanagnou, E.-D., Fotiou, D., Kastritis, E., & Dimopoulos, M. A. (2021). Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in older patients with myeloma after the first BNT162b2 vaccine dose. Blood, 137(26), 3674–3676. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011904>

The RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Thomas, S. J., Moreira, E. D., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Polack, F. P., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Xu, X., Roychoudhury, S., Koury, K., Bouguermouh, S., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., ... Jansen, K. U. (2021). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine, 385(19), 1761–1773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>

Thompson, M. G., Burgess, J. L., Naleway, A. L., Tyner, H., Yoon, S. K., Meece, J., Olsho, L. E. W., Caban-Martinez, A. J., Fowlkes, A. L., Lutrick, K., Groom, H. C., Dunnigan, K., Odean, M. J., Hegmann, K., Stefanski, E., Edwards, L. J., Schaefer-Solle, N., Grant, L., Ellingson, K., ... Gaglani, M. (2021). Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. New England Journal of Medicine, 385(4), 320–329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107058>

- Toubasi, A. A., Al-Sayegh, T. N., Obaid, Y. Y., Al-Harasis, S. M., & AlRyalat, S. A. S. (2022). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A network meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 15(3), 245–262. <https://doi.org/10.1111/jebm.12492>
- Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., & Pierce, B. F. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews Immunology*, 21(10), 626–636. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>
- Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal*, 96(1142), 753–758. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
- Vardavas, C. I., Mathioudakis, A. G., Nikitara, K., Stamatelopoulos, K., Georgopoulos, G., Phalkey, R., Leonardi-Bee, J., Fernandez, E., Carnicer-Pont, D., Vestbo, J., Semenza, J. C., Deogan, C., Suk, J. E., Kramarz, P., Lamb, F., & Penttinen, P. (2022). Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *European Respiratory Review*, 31(166), 220098. <https://doi.org/10.1183/16000617.0098-2022>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., ... Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Wada, N., Li, Y., Hino, T., Gagne, S., Valtchinov, V. I., Gay, E., Nishino, M., Madore, B., Guttmann, C. R. G., Bond, S., Ishigami, K., Hunninghake, G. M., Levy, B. D., Kaye, K. M., Christiani, D. C., & Hatabu, H. (2022). COVID-19 Vaccination reduced pneumonia severity. *European Journal of Radiology Open*, 9, 100456. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100456>

Walker, P. G. T., Whittaker, C., Watson, O. J., Baguelin, M., Winskill, P., Hamlet, A., Djafaara, B. A., Cucunubá, Z., Olivera Mesa, D., Green, W., Thompson, H., Nayagam, S., Ainslie, K. E. C., Bhatia, S., Bhatt, S., Boonyasiri, A., Boyd, O., Brazeau, N. F., Cattarino, L., ... Ghani, A. C. (2020). The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. *Science*, 369(6502), 413–422. <https://doi.org/10.1126/science.abc0035>

Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., Xu, W., Zhao, Y., Li, N., Zhang, J., Liang, H., Bao, L., Xu, Y., Ding, L., Zhou, W., Gao, H., Liu, J., Niu, P., Zhao, L., ... Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713–721.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>

Wang, K., Zhao, W., Li, J., Shu, W., & Duan, J. (2020). The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z>

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 324(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

World Health Organization. (2020). Situation Report-51 Situation in numbers total and new cases in last 24 hours.

World Health Organization. (2021, junio 14). Vaccine efficacy, effectiveness and protection. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>.

Wu, J. T., Leung, K., & Leung, G. M. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan,

- China: a modelling study. *The Lancet*, 395(10225), 689–697.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
- Xu, J., Lan, X., Zhang, L., Zhang, X., Zhang, J., Song, M., & Liu, J. (2023). The effectiveness of the first dose COVID-19 booster vs. full vaccination to prevent SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 clinical event: a meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *Frontiers in Public Health*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1165611>
- Yang, X. H., Bao, W. J., Zhang, H., Fu, S. K., & Jin, H. M. (2023). The Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in the Elderly: A Systemic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-023-08254-9>
- Yang, X., Shi, F., Zhang, J., Gao, H., Chen, S., Olatosi, B., Weissman, S., & Li, X. (2024). Vaccination status and disease severity of COVID-19 in different phases of the pandemic. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 20(1).
<https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2353491>
- Zhang, J., Dong, X., Liu, G., & Gao, Y. (2022). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 64(1), 90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G., & Zhang, W. (2022). Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 114, 252–260.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
- Zhu, F.-C., Li, Y.-H., Guan, X.-H., Hou, L.-H., Wang, W.-J., Li, J.-X., Wu, S.-P., Wang, B.-S., Wang, Z., Wang, L., Jia, S.-Y., Jiang, H.-D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J.-B., Xu, S.-B., Xu, J.-J., Wang, X.-W., ... Chen, W. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, 395(10240), 1845–1854. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

XI. ANEXOS

Hoja de recolección de datos

FOLIO:					
EDAD:		SEXO:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> H	ESCOLARIDAD:	
ESQUEMA DE VACUNACIÓN					
VACUNAS	COMPLETO ≥ 2 DOSIS	INCOMPLETO < 2 DOSIS	NO VACUNADOS		
PFIZER-BIONTECH					
ASTRAZENECA					
CANSINO					
SPUTNIK-V					
CORONAVAC					
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA		CNAF	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	VENTILACIÓN MECANICA INVASIVA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
GRAVEDAD AL INGRESO					
LEVE		MODERADA		GRAVE + CRITICA:	
INMUNODEPRESIÓN					
Infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia humana)		Uso de fármacos inmunsupresores		Cualquier tipo de cáncer	
COMORBILIDADES					
	Obesidad				
	Diabetes tipo 2				
	Hipertensión arterial sistémica				
	Enfermedad renal crónica				
	Enfermedad hepática crónica				
	Asma moderada-grave				
	EPOC				
	Insuficiencia cardiaca				
	Tabaquismo				
DEFUNCIÓN RELACIONADA A COVID-19	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				

Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación en salud (adultos)

Lugar y fecha

No. de registro institucional _____

Título del protocolo:

Justificación y objetivo de la investigación:

Procedimientos y duración de la investigación:

Riesgos y molestias:

Beneficios que recibirá al participar en la investigación:

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o no:

Privacidad y confidencialidad:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con la investigación podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: _____
Teléfono y horario: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

Clave 2810-009-013



Declaración de consentimiento:

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Acepto participar y que se tomen los datos o muestras sólo para este estudio. |
| <input type="checkbox"/> | Acepto participar y que se tomen los datos o muestras para este estudio y estudios futuros |

Se conservarán los datos o muestras hasta por _____ años tras los cuales se desvirtuarán.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Este formato constituye una plantilla que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación en salud, sin omitir información relevante del tema.

Excepción a la carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Excepción a la carta de consentimiento informado

Fecha: 13 de Febrero del 2024

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Hospital General Regional No. 2 que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN LA NEUMONIA GRAVE POR COVID-19” es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Escolaridad
- d) Esquema de vacunación
- e) Vacuna recibida
- f) Días de estancia intrahospitalaria
- g) Ventilación mecánica no invasiva
- h) Gravedad al ingreso
- i) Inmunodepresión: VIH, uso de fármacos inmunosupresores, cualquier tipo de cáncer.
- j) Comorbilidades: Obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedades pulmonares crónicas, tabaquismo.
- k) Defunción relacionada a COVID-19

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajena a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo título del protocolo propuesto cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo, cartel, presentación, etc.)

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre y firma: Martín de Jesús Reyna Ramírez

Categoría contractual: Médico especialista no familiar

Investigador(a) Responsable

Martín de Jesús Reyna Ramírez

MEDICINA INTERNA

Mat. 98354270

Céd. Esp. 9715451



Excepción a la carta de consentimiento informado