



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**“CARACTERÍSTICAS Y DESENLACES  
CLÍNICOS DE PACIENTES ONCOLÓGICOS  
CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 DESDE  
EL INICIO DE LA VACUNACIÓN EN  
MÉXICO.”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. CORAZÓN DE JESUS BARRIENTOS FLORES**

**DRA: ALEXANDRA MARTIN-ONRAËT ARCINIEGAS  
DRA: DIANA VILAR COMPTE  
DIRECTORAS DE TESIS**

**MÉXICO, D.F. 25 de agosto de 2022**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**



**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Alexandra Martin-Onraët Arciniegas'.

---

**Dra. Alexandra Martin-Onraët Arciniegas**  
**Asesora de Tesis**  
**Maestra en Salud pública**  
**Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Diana Vilar-Compte'.

---

**Dra. Diana Vilar-Compte**  
**Asesora de Tesis**  
**Maestra en Epidemiología**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Patricia Amalia Volkow Fernández'.

---

**Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández**  
**Profesora Titular del Curso de Infectología**  
**Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Corazon de Jesús Barrientos Flores'.

---

**Dra. Corazon de Jesús Barrientos Flores**  
**Autor de Tesis**  
**Residente de Infectología**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>6</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION</b>	<b>14</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>27</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>31</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>33</b>

## Resumen

### Antecedentes

A finales del año 2019 un nuevo coronavirus fue reportado en Wuhan, Hubei, provincia de China. Este nuevo coronavirus fue denominado (SARS-CoV-2) por sus siglas en inglés (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Los viriones están hechos de nucleocápside (N), Membrana (M), envoltura (E) y la proteína S. SARS-CoV-2 se une al receptor de renina-angiotensina-aldosterona 2 (ACE2 por sus siglas en inglés) para entrar a la célula del huésped. El receptor ACE2 se encuentra en células epiteliales del árbol bronquial, músculo liso y cardíaco, así como en células del sistema nervioso. Una vez que el virus ingresa a las células despierta una cascada de respuesta inflamatoria que es regulada hacia la alta sin control y es reponsable del cuadro clínico. La proporción de pacientes infectados por SARS COv2 que presentan un cuadro asintomático es del 33% aunque puede variar de un 43% al 77% esto derivado de encuestas poblacionales en diferentes países (9). De los cuadros sintomáticos la proporción derivada de la información procedente de china mostró que el 81% de los pacientes tenían un cuadro leve, 14% enfermedad moderada (con disnea, hipoxia o con más del 50% de involucro del parénquima pulmonar) y 5% cuadros graves (10). Los factores asociados a mayor mortalidad fueron: edad, sexo masculino, más de 2 comorbilidades, cáncer activo, mal estado funcional y la terapia combinada: azitromicina con hidroxiclороquina.(12) Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (HM) son el grupo más vulnerable ya que presentan diversas alteraciones inmunitarias tanto cuantitativas y cualitativas resultantes de la enfermedad de base o de su tratamiento que conducen a una replicación viral descontrolada y una progresión a enfermedad grave. Los pacientes con NH parecen tener el doble de probabilidades de contraer la infección por SARS-CoV-2 con una mayor incidencia de eventos graves: ingreso en la unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación asistida y muerte (39 % frente al 8 % en pacientes sin cáncer).

### Metodos

**Tipo de estudio:** Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico. **Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de cáncer > 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por prueba de PCR o antigénica atendidos en el INCAN entre el 14 de febrero 2021 a 28 de febrero de 2022. Para la descripción de los datos se utilizaron frecuencia y proporciones para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se usaron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo con la distribución de las variables. Para el análisis univariado se compararon las características clínicas según estatus de vacunación y según tipo de neoplasias. Se usó T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se realizó la prueba  $X^2$  o la prueba exacta de Fischer para comparar variables cualitativas. Y se reportaron razones de momios

para los cuales se calcularon intervalos de confianza del 95%. Se compararon los desenlaces de interés según estatus de vacunación y tipo de neoplasia.

### **Resultados:**

Del 14 de febrero de 2021 a 28 de febrero de 2022 se diagnosticaron 715 casos de COVID-19, todos confirmados a través de prueba antigénica o PCR. Veinticuatro pacientes fueron excluidos porque no tenían diagnóstico de neoplasia. Seiscientos noventa y un pacientes se incluyeron en el análisis: 524 (76%) con neoplasias sólidas y 167 (24%) con neoplasia hematológica. La mediana de edad al diagnóstico de COVID-19 fue de 52 años (RIC 42-63). Cuatrocientos cuarenta y dos eran mujeres (64%). El 44% (N= 304) tenían diagnóstico de al menos una comorbilidad en su mayoría: Obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

El porcentaje de hospitalización por cualquier causa (49% vs 19%) (P <0.01) al igual que los días hospitalización (13 vs 9 días) (P= 0.01) fueron significativamente mayores en el grupo de neoplasias hematológicas. De las neoplasias sólidas se hospitalizaron 82/524 (15.6%) vs 61/167 (36%) y progresaron 15/524 (2.8%) vs 13/167 (7.8). El diagnóstico de cualquier tipo neoplasia hematológica se asoció a mayor VMI, Ingreso a UCI y muerte

### **Conclusiones:**

Informamos las características y desenlaces clínicos de pacientes con diagnóstico de neoplasias e infección por COVID-19 en el INCAN atendidos después del inicio de la vacunación. Poco más de la mitad de los pacientes tenían antecedente de alguna dosis de vacunación, solo el 38% contaba con dos dosis y 10% con 3 dosis. Los pacientes vacunados mostraron cuadros y desenlaces menos graves en comparación a los pacientes no vacunados. El diagnóstico de una neoplasia hematológica mostró ser factor de riesgo para todos los desenlaces clínicos graves. En estos pacientes el impacto de la vacunación en los desenlaces clínicos fue menor. Aunque las tasas de de seroconversión son más bajas en pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica, es imperativo mejorar la cobertura de vacunación y considerar a estos pacientes candidatos para dosis con dosis adicionales de vacunación. Así mismo, se tiene que mejorar el acceso a los antivirales o nuevas opciones de tratamientos con anticuerpos monoclonales en estos pacientes de alto riesgo.

## **INTRODUCCIÓN**

A finales del año 2019 un nuevo coronavirus fue reportado en Wuhan, Hubei, provincia de China. Este nuevo coronavirus fue denominado (SARS-CoV-2) por sus siglas en inglés (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), fue declarado pandemia en marzo de 2020, con más de 538.652.320 millones de casos y 6.317.977 de muertes (1). Dentro de los 8 países con más mortalidad se encuentran la región de América latina y el Caribe(2). En México, el primer caso de COVID-19 se notificó el 28 de febrero de 2020. Desde entonces en nuestro país se han confirmado 5.852.596 y 325,340 muertes (3).

## **PATOGÉNESIS**

El primer brote se propagó rápidamente desde Wuhan a toda China continental. La CDC identificó 3 vías de transmisión de COVID-19: 1) Por gotas pequeñas entre 100 a 300 micrómetros producidas al hablar o estornudar que entran en contacto con mucosas (ojos, bocas o nariz), 2) Por superficies contaminadas, 3) Aerosoles por inhalación de partículas dispersas en el ambiente exhaladas por personas infectadas(5). Después del contacto con las partículas virales, el tiempo de incubación es de 5-7 días después de la exposición, los síntomas ocurren después de 4 o 5 días. Los viriones están hechos de nucleocápside (N), Membrana (M), envoltura (E) y la proteína S. SARS-CoV-2 se une al receptor de renina-angiotensina-aldosterona 2 (ACE2 por sus siglas en inglés) para entrar a la célula del huésped. El receptor ACE2 se encuentra en células epiteliales del árbol bronquial, músculo liso y cardiaco, así como en células del sistema nervioso. La proteína S está formada por la subunidad S1 y la subunidad 2 que incluye el péptido de fusión para unirse con la membrana celular del hospedero. Una vez que se lleva a cabo la unión de la proteína S del virus con el receptor ACE2, se forma un poro en la membrana celular y así el material genético del virus es depositado dentro de la célula del hospedero. De esta forma se inicia el ciclo de replicación. Las proteínas no estructurales forman membranas para la protección del material genético viral. Estas transitan del retículo endoplasmático al aparato de golgi donde el ARN viral es encapsulado y unido con las membranas. Los viriones son secretados por la célula infectada por medio de exocitosis.(5) . El primer paso de la respuesta inmune son las celular NK, macrófagos alveolares y neutrófilos, también algunos sistemas humorales como el sistema de complemento y anticuerpos de memoria consecuencia de infecciones virales previas. Una vez activados los macrófagos se inicia la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-Beta, factor de necrosis tumoral alfa, IL-8. Cuando la cascada de citocinas inflamatorias se perpetúa resulta en aumento de la permeabilidad capilar y cambios a nivel de células endoteliales, esto tiene como resultado daño celular por producción de especies reactivas de oxígeno acompañado de eventos de trombosis y disfunción eritrocitaria(6) El reclutamiento continuo de más

células inmunitarias establece un circuito de retroalimentación positiva proinflamatorio responsable de la gravedad clínica en estos pacientes. (7)

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los coronavirus hasta ahora conocidos son capaces de producir enfermedades respiratorias, este cuadro puede ir desde enfermedad con síntomas mínimos o incluso asintomático hasta causar síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) (8). La proporción de pacientes infectados por SARS COv2 que presentan un cuadro asintomático es del 33% aunque puede variar de un 43% al 77% esto derivado de encuestas poblacionales en diferentes países (9). De los cuadros sintomáticos la proporción derivada de la información procedente de china mostró que el 81% de los pacientes tenían un cuadro leve, 14% enfermedad moderada (con disnea, hipoxia o con más del 50% de involucro del parénquima pulmonar) y 5% cuadros graves (10). Otros de los primeros trabajos publicado en marzo de 2020 originado en china describió el curso clínico de la enfermedad e identificó a los pacientes con más riesgo de progresión y mortalidad. Este estudio incluyó 191 pacientes, la fiebre y tos fueron los síntomas que se presentaron desde el día uno de síntomas. La disnea aparecía en el día 7, los pacientes que progresaban a SDRA se presentaban al día 10 ingreso a UCI y uso de VMI. Los pacientes con al menos una comorbilidad como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), neumopatía y edad mayor a 50 años mostraron más riesgo de progresión de la enfermedad y muerte(11).

## **COVID-19 Y CÁNCER**

Los primeros datos clínicos sobre el comportamiento de COVID-19 se originaron de pacientes sin diagnóstico de cáncer o alguna condición de inmunocompromiso. La pandemia impactó de manera negativa en la atención de pacientes con cáncer y originó pérdida de seguimiento, teniendo como resultado pacientes con enfermedad no controlada y con mayor riesgo de contraer la COVID-19. Los datos relacionados con los pacientes oncológicos mostraron un aumento en la mortalidad. Los estudios iniciales en febrero de 2020 estaban limitados por el tamaño de muestra, restringidos a una zona geográfica y los resultados no podían ser generalizados a los demás pacientes (12). Se describieron cohortes de pacientes con diagnóstico de cáncer más grandes uno de ellas con 334 (6%) pacientes encontrando que los pacientes con cáncer tienen más riesgo de intubación (HR 1.76). En contraste con el estudio previo en este no se demostró un aumento de mortalidad en estos pacientes (14). Otra cohorte retrospectiva publicada en mayo de 55 centros oncológicos de UK describió las características clínicas y los factores de riesgo para mortalidad de 800 pacientes que se presentaron con COVID-19 sintomático; 56% fueron hombres, el 79% reportaron otra



comorbilidad además del cáncer. El tipo de cáncer más frecuente fue el de órganos digestivos (19%), seguido del cáncer de mama (13%). El 43% se encontraba con metástasis y 35% había recibido quimioterapia en los 4 meses previos al desarrollo de COVID-19. Ochenta y ocho por ciento de estos fueron hospitalizados, solo el 7% ingresó a una terapia intensiva. La mortalidad general fue del 28%, mayor que la observada en la población general en UK, sin embargo con menores tasas de ingreso a UCI en comparación con la población general. Los pacientes que fallecieron, eran significativamente mayores (73 años vs 66 años) (15).

El consorcio de Cancer y COVID-19 (CCC19) publicó una cohorte retrospectiva de 3 países (USA, Canadá y España) describiendo las características epidemiológicas de 928 pacientes con cáncer y COVID-19, encontraron que el 86% tenía otra comorbilidad además del cáncer, 19% tenía obesidad. El tipo de cáncer más frecuente fue mama con 21%, seguido de próstata con 16%. El 39% de los pacientes estaban con tratamiento activo para el cáncer al momento de la infección y 60% no había recibido ninguna quimioterapia en las 4 semanas previas al diagnóstico de COVID -19. El 66% tenía buen estado funcional con ECOG de 0-1. En esta cohorte, el 40% fue hospitalizado y el 13% intubado. La mortalidad general fue del 13%. En los que requirieron ventilación mecánica la mortalidad fue del 43%. Los factores asociados a mayor mortalidad fueron: edad, sexo masculino, más de 2 comorbilidades, cáncer activo, mal estado funcional y la terapia combinada: azitromicina con hidroxiclороquina.(12)

Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas (HM) son el grupo más vulnerable ya que presentan diversas alteraciones inmunitarias tanto cuantitativas y cualitativas resultantes de la enfermedad de base o de su tratamiento que conducen a una replicación viral descontrolada y una progresión a enfermedad grave. Los pacientes con NH parecen tener el doble de probabilidades de contraer la infección por SARS-CoV-2 con una mayor incidencia de eventos graves: ingreso en la unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación asistida y muerte (39 % frente al 8 % en pacientes sin cáncer). Otro estudio en pacientes con HM informó una tasa de mortalidad significativa, que oscilaba entre el 13,8 y el 39 %; la leucemia mieloide aguda se asoció de forma independiente con la mortalidad. Al comparar los pacientes con tumores sólidos versus pacientes hematológicos estos últimos muestran más riesgo de desenlaces graves (hospitalización, muerte, VMI, ingresos a UCI) (16).

En México se realizó un estudio descriptivo sobre los pacientes con cáncer y COVID-19 durante el primer año de la pandemia. En este trabajo se incluyeron 433 pacientes; 79% (341)pacientes con neoplasia sólida y el resto pacientes con neoplasia hematológica. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, diabetes e hipertensión. Se hospitaliza el 46% de los pacientes. Los factores asociados fueron: sexo masculino ( $p = 0.03$ ), diagnóstico de neoplasias hematológicas (HM) ( $p = 0.04$ ) y el cáncer avanzado ( $p = 0.03$ ). Cuarenta y cinco (10%) pacientes requirieron VMI: Edad

( $p = 0.02$ ); DM ( $p = 0.04$ ); La proteína C reactiva alta ( $p < 0.01$ ) y la lactato deshidrogenasa ( $p = 0,03$ ) se asociaron con VMI. La mortalidad dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico fue del 18% (76 casos). Las características asociadas fueron la edad ( $p = 0.04$ ) y la albúmina baja ( $p < 0.01$ ) (2)

## **TRATAMIENTOS PARA COVID 19**

Al comienzo de la pandemia, la comprensión de la enfermedad por COVID-19 y su manejo terapéutico era limitada, lo que generó urgencia de mitigar esta nueva enfermedad con terapias experimentales y reutilización de medicamentos. Se han logrado avances significativos al tener tratamientos capaces de disminuir la mortalidad y vacunas a una velocidad sin precedentes.

Actualmente la variedad de opciones terapéuticas disponibles incluyen medicamentos antivirales (molnupiravir, paxlovid, remdesivir), anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), medicamentos antiinflamatorios (dexametasona), agentes inmunomoduladores (baricitinib, tocilizumab)(17). Los esteroides fueron los primeros en utilizarse. El estudio RECOVERY mostró que la dexametasona resultó en disminución de la mortalidad a los 28 días en pacientes con ventilación mecánica invasiva o uso de oxígeno, por lo que se considera la terapia estándar en pacientes con requerimientos de oxígeno. El tocilizumab es un inhibidor de la interleucina-6 que mostró disminución en la progresión de COVID-19. En ensayos como RECOVERY y REMAP-CAP se sugiere su uso más terapia estándar (esteroides) en pacientes con alto riesgo de progresión. (17) (18). Otros son los inhibidores de JAK como baricitinib, que es un inhibidor selectivo oral. En el ensayo multinacional (COV-BARRIER) mostró reducción de la mortalidad a 28 días por lo que la recomendación es a favor del uso de baricitinib en adultos con COVID-19 grave en combinación con esteroides. Dentro de los fármacos antivirales, el remdesivir demostró ser superior al placebo para acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados con COVID-19 y redujo significativamente la progresión en pacientes con factores de riesgo.. Nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa, y molnupiravir, mostraron beneficios al reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad. La recomendación de la IDSA para el uso de estos fármacos es en pacientes ambulatorios ( $\geq 18$  años) con COVID-19 de leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave. Los anticuerpos neutralizantes como REGN-COV2 (casirivimab e imdevimab) y sotrovimab fueron aprobados para uso clínico de emergencia por la FDA para pacientes no hospitalizados (edad  $\geq 12$  años y peso  $\geq 40$  kg) con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y COVID-19 de leve a moderado que tienen un alto riesgo de progresar a enfermedad grave y/u hospitalización(18.). Sin embargo la adquisición de mutaciones y la aparición de nuevas variantes han limitado su uso.

En el INCAN los tratamientos a los que tuvimos acceso fueron: plasma convaleciente, baricitinib y remdesivir.

## **VACUNAS PARA COVID-19 Y CÁNCER**

La vacunación contra el SARS-CoV-2 fue una de las estrategias que más impactó en el curso de la historia natural de la enfermedad. Reino Unido fue el primer país en autorizar la vacuna contra el SARS-CoV-2, con tres vacunas autorizadas: BNT162b2 ("Pfizer-BioNTech"), mRNA-1273 ("Moderna") y ChAdOx1 nCoV-19 ("Oxford-AstraZeneca"), cada una con buena eficacia en ensayos clínicos de fase 3. Al 14 de mayo de 2021 el 69% de la población adulta de Reino Unido había recibido al menos una vacuna, proporcionando datos sobre la ventaja de la vacunación masiva. (19) El análisis de datos de pacientes que utilizaron la aplicación COVID Symptom Study mostró una reducción significativa en la infección después de la vacunación, 12 días después de la primera dosis de vacuna, hallazgos recopilados en un estudio de casos y controles del "mundo real" con sede en el Reino Unido. De manera similar, los datos de vigilancia nacional de los primeros cuatro meses de la campaña nacional de vacunación de Israel mostraron que dos dosis de BNT162b2 previnieron infecciones sintomáticas y asintomáticas, hospitalizaciones relacionadas con COVID-19, enfermedad grave y muerte (20).

Con el uso generalizado de la vacunación se observó la reducción de los desenlaces adversos en la población general, sin embargo estos resultados no se replicaron en los pacientes con cáncer. Cabe recalcar que al inicio de la pandemia todos los pacientes con algún tipo de inmunosupresión se excluían de ensayos clínicos para evaluar estrategias de tratamiento y en los ensayos de vacunación esta población solo se representó entre 4% (ensayo de Pfizer) y 0.5% (ensayo de Janssen) de toda la población evaluada, por lo que fue necesario realizar estudios para evaluar la seguridad y seroconversión en pacientes con neoplasia sólida y hematológica con diferentes dosis de vacunación. El primero de ellos, con 151 pacientes (95 pacientes con neoplasia sólida y 56 con neoplasia hematológica) describió que después de un esquema con dos dosis solo 60% de los pacientes con neoplasia hematológica tenían anticuerpos detectados en comparación con 95% de los pacientes con neoplasia sólida, esto en contraste con los pacientes controles donde el 100% de los pacientes tenían anticuerpos después de un esquema de dos dosis. En cuanto a la seroconversión en un esquema de una dosis solo el 11% de los pacientes con neoplasias hematológicas tenían anticuerpos versus 30% de los pacientes con neoplasia sólida, esto evaluado en la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNtech). El porcentaje de seroconversión es más alto con vacunas de ARN mensajero en comparación con vacunas con vector de adenovirus. (21)(22)

Dentro de los factores que pueden afectar la respuesta a la vacuna en los pacientes con diagnóstico oncológico, se encuentra el esquema de tratamiento oncológico. En comparación con los tumores

sólidos (98 %), se observó una tasa significativamente menor de seroconversión en pacientes con neoplasias hematológicas (85%), en particular los que siguieron terapias altamente inmunosupresoras, como las terapias anti-CD20 (70 %) y trasplante de células madre. (73%). Los pacientes que recibieron terapia inmunomoduladora (97 %) o terapias hormonales (100 %) demostraron una alta seroconversión después de la vacunación. Los pacientes con infección previa por COVID-19 mostraron títulos de IgG más altos después de la vacunación. (23)

En México la vacunación inició el 24 de diciembre de 2020, fue el primer país en América latina en recibir vacunas (Pfizer-BioNTech) contra COVID-19 autorizadas para aplicación. La primera etapa del plan Nacional de Vacunación inició de diciembre de 2020 a febrero de 2021. En este periodo se vacunó a personal de la salud en primera línea de atención. De febrero a mayo 2021 a personas mayores de 60 años, mayo a junio personas de 50 a 59 años y embarazadas de 18 años o mayores. El 7 de diciembre de 2021 se inició la aplicación de refuerzo. (24). En la tabla 1 se resumen las características de las principales vacunas disponibles en México.

**Tabla 1: Principales vacunas en México.**

Vacuna (farmacéutica)	Nombre común	Plataforma de diseño	Dosis de esquema completo	Intervalo entre dosis	Edad de inicio de aplicación
BNT162b2 (Pfizer, Inc./BioNTech)	Pfizer	ARN mensajero	2	3-6 semanas	12 años
AZD1222 Covishield (AstraZeneca)	Astra	Vector viral no replicante	2	8-12 semanas	18 años
Gam-COVID-Vac (Centro Nacional Gamaleya)	Sputnik V	Vector viral no replicante	2	3-12 semanas	18 años
CoronaVac (Sinovac Research and Development Co)	Sinovac	Virus inactivado	2	4-5 semanas	18 años
Ad5-nCoV Covidecia (CanSino Biologics Inc)	Cansino	Vector viral no replicante	1	No aplica	18 años
BBV152 Covaxin (CanSino Biologics Inc)	Covaxin	Virus inactivado	2	4 semanas	18 años
Ad26.CO2-S (Janssen-Cilag)	Janssen	Vector viral no replicante	1	No aplica	18 años
Spikevax (Moderna)	Moderna	ARN mensajero	2	4-6 semanas	18 años

## **Planteamiento del problema y Justificación**

La pandemia de COVID-19 ha causado en México más de 5 millones de casos y más de 300 000 muertes. Los factores de riesgo identificados para enfermedad grave son la edad >60 años, DM, HAS, enfermedad cardiovascular, EPOC y condiciones con inmunocompromiso. El diagnóstico de cualquier tipo de neoplasia independiente de su estado clínico se asocia a enfermedad más grave, estancias prolongadas en salas de terapia intensiva, y mayor mortalidad. La vacunación es una de las estrategias más importantes para disminuir la mortalidad e impacta significativamente en los cuadros graves, hospitalizaciones y muertes. La eficacia varía según la plataforma de la vacuna. Además, la eficacia en pacientes oncológicos es significativamente menor al medir la producción de anticuerpos neutralizantes y comparándolo con controles vacunados sin neoplasia. En pacientes con diagnóstico de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, entre los factores asociados a una menor respuesta están el tipo de neoplasia, tratamiento con anti-CD20, trasplante de células hematopoyéticas, y antecedente de recibir terapia CAR-T. La falta de respuesta a la vacuna más la aparición de nuevas variantes del virus se asocia a eventos de reinfección. En México se han aplicado 5 esquemas distintos de vacunación a la población general. El INCan cuenta con más de 700 casos de COVID-19 confirmados desde el inicio de la vacunación. A diferencia de otros centros oncológicos en países con ingresos altos, en el INCan más de la mitad de las neoplasias se encuentran en estadios avanzados, y la edad al diagnóstico es más temprana, lo que podría modificar los desenlaces reportados en países como Canadá, Reino Unido y Estados Unidos para COVID-19. A la fecha, no hay cohortes publicadas de centros oncológicos en Latinoamérica

Esto permitirá conocer el comportamiento de la enfermedad por COVID-19 en pacientes oncológicos vacunados y no vacunados, evaluar la proporción de pacientes vacunados en nuestra institución, y comparar los desenlaces según las diferentes vacunas en la población oncológica mexicana.

**Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes oncológicos con infección por SARS-CoV-2 que se infectaron después del inicio de la vacunación en la población general en México?

**Objetivos:**

**Primario:**

Describir las características de la infección por SARS-CoV-2 y los desenlaces de la enfermedad por COVID-19 en los pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) a partir del inicio de la vacunación en México.

**Secundarios:**

Describir el estatus de vacunación en los pacientes oncológicos con infección por SARS-CoV-2 del INCan atendidos desde el inicio de la vacunación de la población general en México

Describir la proporción de pacientes oncológicos con infección por SARS-CoV-2 atendidos desde el inicio de la vacunación de la población general en México que requirieron hospitalización, VMI y muerte

Comparar desenlaces clínicos de los pacientes oncológicos con infección por SARS-CoV-2 del INCan de acuerdo al estatus de vacunación

## **Métodos**

**Tipo de estudio:** Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de cáncer > 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por prueba de PCR o antigénica atendidos en el INCAN entre el 14 de febrero de 2021 a 28 de febrero de 2022

**Obtención de datos:** Se recabaron los datos a partir de la base de datos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 del departamento de infectología del INCAN. Se revisaron los expedientes electrónicos y los reportes del INER con resultado de PCR SARS-CoV-2 para confirmar que fueran positivos. Se incluyeron datos sociodemográficos, del tipo de neoplasia, tipo de tratamiento oncológico, comorbilidades, estatus de vacunación, características de COVID-19, tratamiento recibido y desenlaces. Se agregaron datos de los reportes de tomografía computarizada. Todos los datos fueron capturados en una base de datos de Excel estandarizada. Se evaluaron los siguientes desenlaces: hospitalización, ventilación mecánica invasiva, progresión y muerte. Para fines de análisis se consideraron las siguientes definiciones: no vacunado: los pacientes con vacunación incompleta (0 o 1 dosis). Progresión: pacientes con aumento en requerimiento de oxígeno específicamente aquellos que estaban en enfermedad leve y requirieron inicio oxígeno y/o aquellos que pasaron de tener requerimiento de bajo flujo a alto flujo. Todas las definiciones se mencionan en el anexo 5.

**Tamaño de muestra:** Por conveniencia. Se incluyeron todos los casos consecutivos con diagnóstico confirmado de COVID-19 realizados en el INCAN a pacientes con cáncer del 14 de febrero de 2021 al 28 de febrero de 2022

**Análisis estadístico:** Para la descripción de los datos se utilizaron frecuencia y proporciones para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se usaron media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo con la distribución de las variables. Para el análisis univariado se compararon las características clínicas según estatus de vacunación y según tipo de neoplasias. Se usó T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se realizó la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fischer para comparar variables cualitativas. Y se reportaron razones de momios para los cuales se calcularon intervalos de confianza del 95%. Se compararon los desenlaces de interés según estatus de vacunación y tipo de neoplasia.

**Consideraciones éticas:** Estudio aprobado por los comités Institucionales con folio:2022/036, autorizado debido a que es un estudio sin riesgo ya que se utilizara material archivado en expediente clínicos, No es necesario la aprobación de un consentimiento informado.

## Resultados

### Características Generales de la Población

Del 14 de febrero de 2021 a 28 de febrero de 2022 se diagnosticaron 715 casos de COVID-19, todos confirmados a través de prueba antigénica o PCR. Veinticuatro pacientes fueron excluidos porque no tenían diagnóstico de neoplasia. Seiscientos noventa y un pacientes se incluyeron en el análisis: 524 (76%) con neoplasias sólidas y 167 (24%) con neoplasia hematológica. Las características basales se muestran en la tabla 2. La mediana de edad al diagnóstico de COVID-19 fue de 52 años (RIC 42-63). Cuatrocientos cuarenta y dos eran mujeres (64%). El 44% (N= 304) tenían diagnóstico de al menos una comorbilidad en su mayoría: Obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

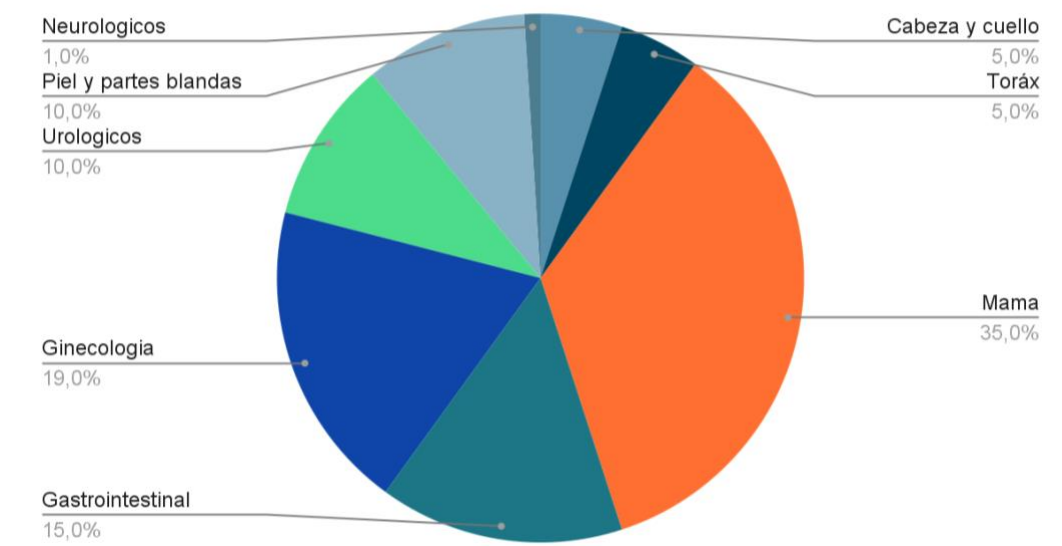
**Tabla 2: Características basales**

<b>Características basales</b>	
	<b>N= 691 (%)</b>
<b>Mujer</b>	442 (64)
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	52 (42-63)
<b>Al menos una comorbilidad</b>	304 (44)
<b>Comorbilidades:</b>	<b>N= 690 (%)</b>
<b>Obesidad</b>	143 (20.7)
<b>Diabetes mellitus</b>	105 (15.2)
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	142 (20.5)
<b>Enfermedad renal crónica</b>	7 (1.0)
<b>Enfermedad vascular cerebral</b>	4 (0.5)
<b>VIH</b>	25 (3.6)
<b>Tipo de neoplasias</b>	
<b>Neoplasia Sólida (NS):</b>	<b>524 (76)</b>
<b>Neo sólida sin metástasis a distancia</b>	341 (65)
<b>Neo sólida con metástasis a distancia</b>	183 (35)
<b>Neoplasia hematológica (NH)</b>	<b>167 (24)</b>
<b>Antecedente de trasplante de células hematopoyéticas</b>	18 (2.6)
<b>RTX en el último mes</b>	27 (3.9)
<b>Mediana de días de uso de RTX , (IQR)</b>	26 (11-114)
<b>Tipo de tratamiento neoplásico</b>	
<b>Quimioterapia citotóxica en el último mes</b>	366 (53)
<b>Neoplasia en vigilancia</b>	113 (16.3)
<b>Neoplasia en paliativo</b>	54 (7.81)



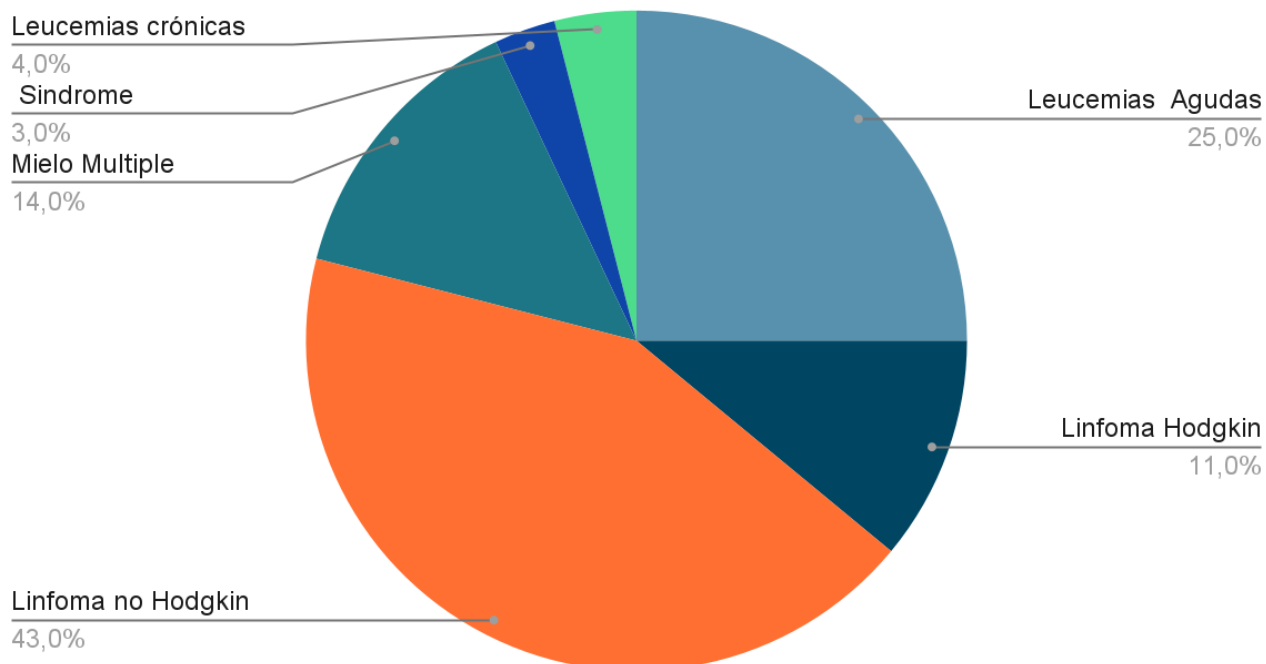
Los tipos de neoplasias sólidas más frecuentes fueron los tumores mamarios 35% (N=185) y tumores ginecológicos 19% (N=103). La distribución completa de las neoplasias sólidas se muestra en la gráfica 1. Diez pacientes tuvieron una doble neoplasia. El 35% (N=183) tenían metástasis a distancia.

**Gráfica 1: Distribución de las neoplasias sólidas**



Las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron: linfoma no Hodgkin 43% (N= 72) y leucemias agudas 25% (N= 41). La distribución completa se muestra en la gráfica 2. En el caso de los linfomas los estadios más frecuentes fueron 3 y 4 de la escala de Lugano. Dieciocho pacientes (2.6%) habían recibido trasplante de células hematopoyéticas.

**Gráfica 2: Distribución de Neoplasias Hematológicas**



**Características por tipo de neoplasia**

Por las características de la población, se agruparon los pacientes de acuerdo al tipo de neoplasia sólida (NS) y hematológica (NH). Las características de ambos grupos se muestran en la Tabla 3. Los pacientes con neoplasia hematológica eran significativamente más jóvenes comparado con los pacientes con neoplasia sólida ( mediana de edad 49 (RIC 35-62) comparado 52 (RIC 43-63),  $p=0.01$ ).

Se encontró una proporción mayor de mujeres (71% y 41%) en el grupo de neoplasia sólida. También hubo una proporción mayor de enfermos en tratamiento con quimioterapia activa en los pacientes con neoplasias hematológicas (50% vs 35%,  $p < 0.001$ ). Las comorbilidades fueron similares en ambos grupos a excepción de obesidad que fue más frecuente en el grupo de neoplasia sólida ( 23% vs 14%,  $p=0.01$ ).

**Tabla 3: Características basales de acuerdo el tipo de neoplasia**

	Neo solida (N 524 %)	Neo hematológica (N=167 %)	valor de p
<b>Mujer</b>	373 (71)	69 (41)	<0.01
<b>Edad (Mediana )</b>	52 (43-63)	49 (35-62)	0.01
<b>DM</b>	81 (16)	24 (14)	0.7
<b>HAS</b>	116 (22)	26 (16)	0.6
<b>Obesidad</b>	120 (23)	23 (14)	0.01
<b>VIH</b>	11 (2.1)	14 (8.3)	<0.001
<b>Enfermedad renal Crónica</b>	2 (0.3)	5 (3)	0.003
<b>Cáncer activo</b>	451 (86)	132 (79)	0.02
<b>Vigilancia</b>	78 (15)	35 (20)	0.06
<b>Paliativo</b>	51 (10%)	3 (2%)	<0.01
<b>Quimioterapia activa</b>	327 (63)	122 (73)	0.01
<b>Quimioterapia en el último mes</b>	182 (35)	83 (50)	<0.001
<b>Tratamiento citotóxico</b>	272 (48)	114 (68)	<0.01
<b>Inmunoterapia</b>	37 (7)	8 (5)	0.3

**Descripción del estatus de vacunación**

Al diagnóstico de COVID-19, 186 pacientes (27%) no habían recibido ni una sola dosis. En 68 (10%) casos no fue posible corroborar su estatus de vacunación en el expediente electrónico. Ciento cuatro pacientes (15%) tenían una dosis, 38% (N= 261) dos dosis y 10% (N=70) 3 dosis. El 37% de los pacientes se aplicaron AZD 1222, 21.5% BNT162B2 y 16.25% Sputnik-V.

Al comparar las características clínicas de los pacientes según el estatus de vacunación, los individuos vacunados eran mayores (55 años RIC 47-66 años) que los no vacunados (47 RIC 37-58) ( $p < 0.01$ ). Comorbilidades como DM y HAS fueron más frecuentes en el grupo de pacientes vacunados (18% vs 11%,  $P 0.012$ ) y (28% vs 14%  $P < 0.001$ ) respectivamente.

No se observaron diferencias entre el número de vacunados y no vacunados por tipo de neoplasia. La proporción en el uso de quimioterapia citotóxica reciente fue mayor en el grupo de no vacunados (61% vs 49%,  $p < 0.001$ ) comparado con el grupo de vacunados. En la tabla 4 se muestran las características generales de acuerdo al estatus de vacunación.

**Tabla 4: Características de acuerdo a estatus de vacunación**

Variable	No vacunados (0-1 dosis) (290 %)	Vacunado (2- 3 dosis) (331 %)	p
<b>Edad</b>	47 (37-58 )	55 (47-66)	<0.01
<b>Hombre</b>	99 (34)	113 (34)	1.0
<b>DM</b>	32 (11)	60 (18)	0.012
<b>HAS</b>	41 (14)	91 (28)	<0.001
<b>VIH</b>	9 (4)	13 (10)	0.579
<b>Neoplasia sólida</b>	215 (74)	251 (76)	0.6
<b>Neoplasia hematológica</b>	75 (26)	80 (24)	0.6
<b>Tratamiento citotóxico</b>	177 (61)	162 (49)	<0.001
<b>Rituximab</b>	21 (7)	33 (10)	0.2

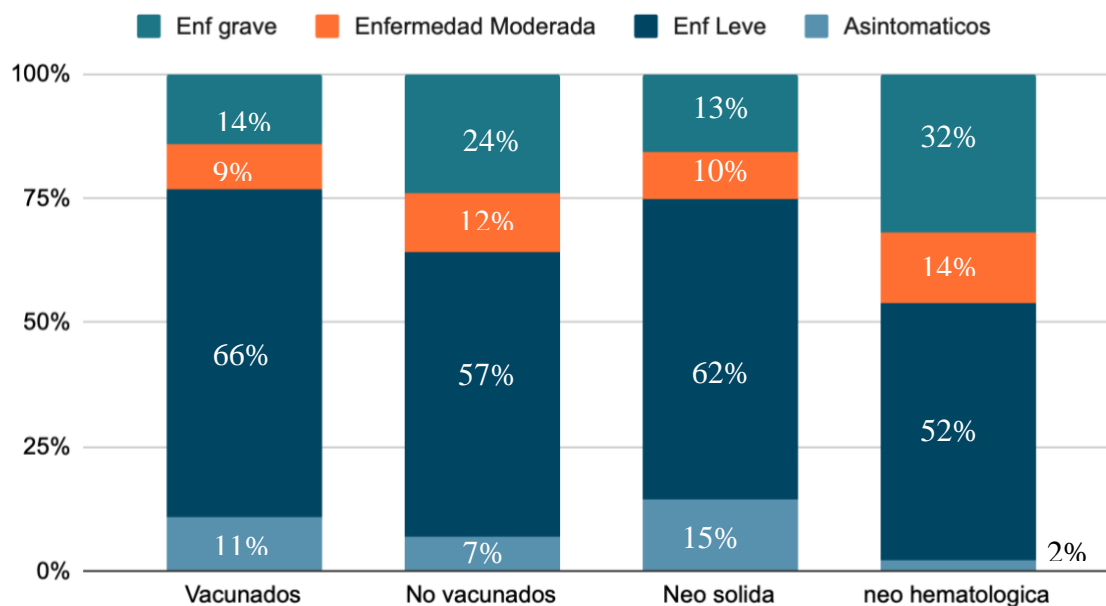
**Descripción de la COVID-19**

La mediana de días con síntomas al diagnóstico de COVID-19 en toda la cohorte fue de 3 días (RIC 2 - 6 días). El 59% (N= 414) de los pacientes desarrollaron enfermedad leve y 18% (N=126) enfermedad grave. Menos del 10% (65) eran asintomáticos, 58 de estos pacientes se diagnosticaron por tamizaje prequirúrgico.

Ciento ochenta (26%) fueron hospitalizados. Ciento cuarenta y tres (20%) de los 180 pacientes se hospitalizaron por COVID-19 y 37 (5%) se ingresaron por otras causas. Noventa y ocho (14%) pacientes presentaron progresión en la gravedad del cuadro clínico de COVID-19. Veintiocho pacientes (4%) se hospitalizaron por progresión del cuadro de COVID-19.

De acuerdo al estatus de vacunación, los pacientes vacunados mostraron una mediana de días síntomas menor (3 días RIC 2-5 días ) con respecto a los no vacunados (4 días RIC 2-7 días )(P 0.006). Los pacientes vacunados tuvieron más frecuentemente cuadros menos graves, con mayor proporción de casos asintomáticos y leves comparado con los pacientes no vacunados. En la tabla 6 se muestra la distribución de la COVID-19 por estatus vacunal. La distribución de la COVID-19 por tipo de neoplasia y estatus de vacunación se muestra en la gráfica 3 .

**Gráfica 3: Se muestra la distribución de la enfermedad por COVID-19 de acuerdo al tipo de neoplasia y estatus de vacunacion**



El 15% de los pacientes con neoplasias sólidas presentaron enfermedad asintomática en comparación con el 2% de los pacientes con neoplasias hematológicas ( $p < 0.01$ ). Los cuadros graves de enfermedad se observaron mayormente en los pacientes hematológicos (32% vs 16%). En la Tabla 5 se muestra la presentación clínica de la COVID-19 de acuerdo al tipo de neoplasia.

**Tabla 5 : Distribución del cuadro clínico de COVID-19 de acuerdo al tipo de neoplasia**

Cuadro clínico	Neo solida (N 524 %)	Neo hematológica (N=167 %)	p
1: Asintomático	61 (15)	4 (2)	<0.01
2: Enfermedad Leve	327 (62)	87 (52)	
3: Enfermedad Moderada	51 (10)	23 (14)	
4: Enfermedad Grave	85 (13)	53 (32)	

**Tabla 6: Distribución del cuadro clínico de COVID-19 de acuerdo al estatus vacunal**

Cuadro clínico	No vacunados (0-1 dosis (N=290 (%))	Vacunado (2- 3 dosis N= 331 (%))	p
<b>Asintomaticos</b>	20 (7)	35 (11)	0.006
<b>Enfermedad leve</b>	164 (57)	219 (66)	
<b>Enfermedad moderada</b>	36 (12)	30 (9)	
<b>Enfermedad grave</b>	68 (24)	45 (14)	
<b>Mediana de días síntomas</b>	4 (2-7)	3 (2-5)	0.006

Ciento ochenta seis pacientes (27%) usaron bajo flujo de aporte de oxígeno. Treinta y dos (5%) requirieron ventilación no invasiva. Cuarenta y tres (6%) ventilación mecánica invasiva y 53 (8%) ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos COVID. En relación al tratamiento para el manejo de la COVID-19, 170 (25%) de los pacientes usaron esteroides sistémicos, 210 (30%) esteroide inhalado, 8 (1%) baricitinib, 29 (4%) remdemsivir, 7 (1%) plasma convaleciente y 2 (0.2%) tocilizumab, con una mortalidad global de 11.1% (77 pacientes). La mortalidad a los 30 días del diagnóstico de COVID-19 fue de 8% (50 pacientes), 70 (11.29%) tuvieron pérdida del seguimiento.

#### **Descripción de los desenlaces primarios**

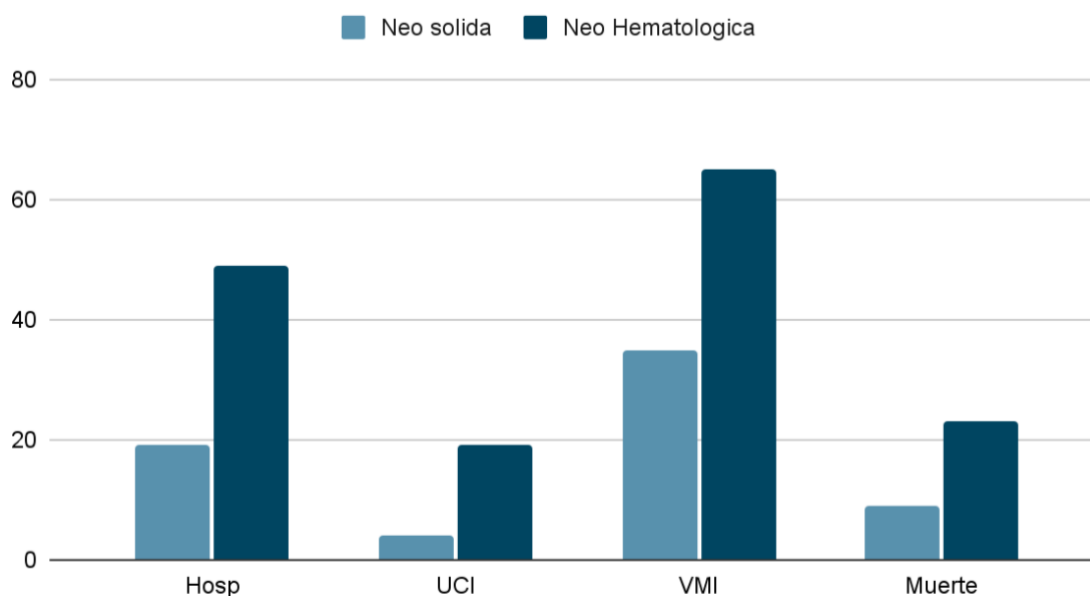
El porcentaje de hospitalización por cualquier causa (49% vs 19%) (P <0.01) al igual que los días hospitalización (13 vs 9 días) (P= 0.01) fueron significativamente mayores en el grupo de neoplasias hematológicas. De las neoplasias sólidas se hospitalizaron 82/524 (15.6%) vs 61/167 (36%) y progresaron 15/524 (2.8%) vs 13/167 (7.8). El diagnóstico de cualquier tipo neoplasia hematológica se asoció a mayor VMI, Ingreso a UCI y muerte. En la 7 se muestran los desenlaces primarios con OR.

**Tabla 7 Desenlaces por tipo de neoplasias**

	Neoplasia solida (N=524)	Neoplasia hematológica (N=167)	OR (IC95%)	valor de p
<b>Hosp (N= 180)</b>	99 (18.8%)	81 (48.5%)	4.04 (IC 2.1-5.8)	<0.001
<b>Hosp covid (N=143)</b>	82 (15.6%)	61 (36.5%)	3.1 (IC 2.1 - 4.5)	<0.001
<b>Hosp progre (N=28)</b>	15 (2.8%)	13 (7.7%)	2.8 (IC 1.3 -6.1)	<0.001
<b>Progresión (N=98)</b>	57 (10.9%)	41 (24.5%)	2.6 (IC 1.7 – 4.19)	<0.001
<b>VMI (N=43)</b>	15 (2.8%)	28 (16.7%)	6.8 (IC 3.5- 13.22)	<0.001
<b>UCI</b>	22 (4%)	31 (19%)	5.9 (IC 2.9-9.2)	<0.001
<b>Muerte (N=77)*</b>	44 (9.21%)	33 (23.0%)	2.9 (IC 1.7 – 4.8)	<0.001

\*Muerte a los 30 días N=50 pacientes

**Gráfica 4: Desenlaces primarios por tipo de neoplasia**



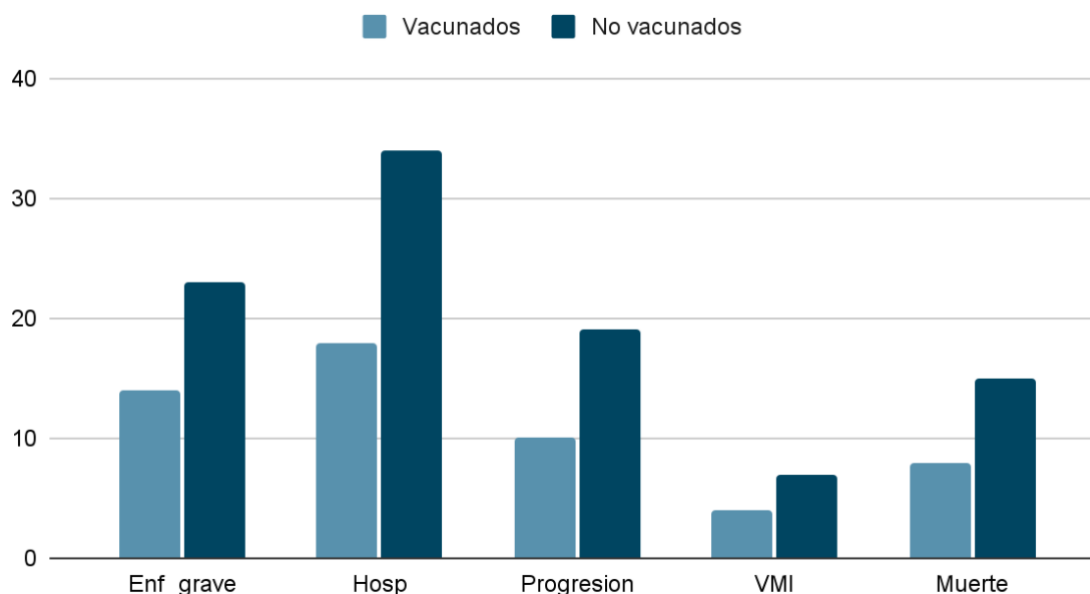
En el grupo de los pacientes no vacunados hubo mayores tasas de hospitalización por cualquier causa (34% vs 18%) (P= 0.006), mayor número de días de hospitalización y mayor progresión de COVID-19 (19% vs 9%) (P <0.001), mayor ingreso a UCI (9% vs 4%) y Muerte (15% vs 8%) (P =0.04). Los pacientes que recibieron al menos 2 dosis tuvieron 60% menos riesgo de hospitalización por cualquier causa, uso de ventilación mecánica invasiva y progresión de enfermedad, al igual que para muerte tenían 50% menos riesgo.(Ver tabla 8) comparado con los pacientes que recibieron una dosis o ninguna.

**Tabla 8. Desenlaces principales por estatus de vacunación**

Desenlace	Vacunados (2 y 3 dosis) N=331	No vacunados (0 y 1 dosis) N=290	OR	P
Días de Hops	4 (2-7)	3 (2-5)		<0.01
Hosp	58 (18%)	98 (34%)	0.4 (0.4-0.6)	<0.01
VMI	12 (4%)	21 (7%)	0.4(0.2-1.0)	0.04
Progresión	31 (9%)	55 (19%)	0.4 (0.2-0.7)	<0.01
Muerte	24 (8%)	39 (15%)	0.5 (0.2-0.8)	0.01

En los pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida la vacunación redujo 70% el riesgo de hospitalización y 60% el riesgo de progresión, la vacunación con dos o 3 dosis no se asoció a una reducción de riesgo para ventilación mecánica invasiva o muerte. En comparación con los pacientes con neoplasia hematológica el antecedente de vacunación se asoció a una reducción del 50% en el riesgo de solo en hospitalización por cualquier causa no así en los demás desenlaces. En las tablas 9 y 10 se muestran los desenlaces por tipo de neoplasias con OR.

**Gráfica 4: Desenlaces primarios por tipo estatus de vacunación**





**Tabla 9 .Desenlaces principales por estatus de vacunación en pacientes con Neoplasia sólida**

Descenlace en Neoplasia sólida	Vacunados (2 y 3 dosis) N = 251	No vacunados (0 y 1 dosis) N=215	OR	P
<b>Hosp N=82</b>	26 (10.3%)	56 (26%)	0.3 (0.1-0.5)	<0.01
<b>VMI N= 9</b>	4 (1.6%)	5 (2.3%)	0.6 (0.1-2.5)	0.5
<b>Progresión N=50</b>	17 (6.8%)	33 (15.3%)	0.4 (0.2-0.7)	<0.01
<b>Muerte N=36</b>	14(5.6%)	22 (10.2%)	0.5 (0.2-1.03)	0.06

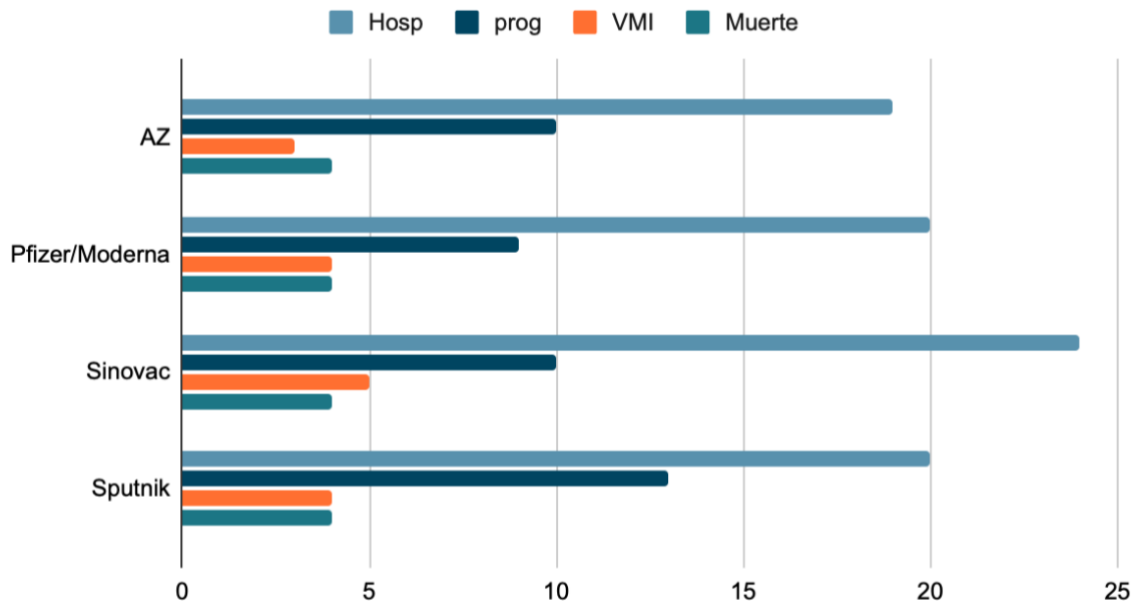
**Tabla 10 .Desenlaces principales por estatus de vacunación en pacientes con neoplasia hematológica**

Descenlace en Neoplasia Hematológica	Vacunados (2 y 3 dosis) N=80	No vacunados (0 y 1 dosis) N=75	OR	P
<b>Hosp N=74</b>	32 (40%)	42 (56%)	0.5 (0.2-0.9)	0.04
<b>VMI N=24</b>	8 (10%)	16 (21.3%)	0.4 (0.1-1.0.)	0.05
<b>Progresión N=36</b>	14 (17.5%)	22 (29.3%)	0.5 (0.2-1.1)	0.08
<b>Muerte N=27</b>	10(12.5%)	17 (22.7%)	0.4 (0.2-1.16)	0.10

La proporción de desenlaces no mostró diferencias significativas cuando se compararon los diferentes tipos más frecuentes de vacuna (AZ, Pfizer, Sputnik y sinovac).

Se incluyeron en este análisis todos los pacientes con 2 ó más dosis de vacuna de los tipos más frecuentes. En el anexo 2 se muestran las tablas con los desenlaces con cada tipo de vacuna

**Gráfica 5: Desenlaces primarios por tipo de vacuna**



## **Discusión**

En este trabajo describimos las características clínicas y desenlaces de pacientes con cáncer y COVID-19 después del inicio de la vacunación contra SARS-CoV 2 en México. Se incluyeron 691 pacientes en el análisis: 524 (76%) con neoplasias sólidas y 167 (24%) con neoplasia hematológica y una mediana de edad de 52 (RIC 42-63).

La introducción de la vacuna contra SARS-Cov 2 ha cambiado radicalmente la historia natural de la enfermedad COVID-19 con reducción en las tasas de progresión y mortalidad. Los pacientes con cáncer a pesar de un esquema completo de vacunación mantienen el riesgo de presentar desenlaces desfavorables asociados a la COVID-19. En esta cohorte más del 60% de todos los pacientes tenían al menos una dosis. El porcentaje de pacientes vacunados no fue diferente por el grupo de neoplasia.

Los pacientes vacunados eran significativamente mayores y con más comorbilidades respecto al grupo de los pacientes no vacunados. Esto se explica por las políticas de vacunación ya que los pacientes mayores de 60 años y/o con alguna comorbilidad formaron parte del primer grupo de vacunación en México que abarcó de diciembre de 2020 a febrero 2022.

En los estudios donde se compararon los pacientes vacunados y no vacunados mostraron que los pacientes vacunados tenían 58% menos riesgo de presentar síntomas (riesgo relativo, 0.42 IC del 95 % 0.18 a 0.98) y una duración más corta de la enfermedad, con 2.3 días menos de enfermedad (IC del 95 %, 0,8 a 3,7). Esto se debe a que los pacientes vacunados o parcialmente vacunados presentan hasta un 40% menos de carga viral (25)(26). También se observaron más cuadros asintomáticos en el grupo de pacientes vacunados comparado con los pacientes no vacunados (11% vs 7% P 0.006).

La eficacia de las vacunas fue evaluada con la disminución en las tasas de hospitalización, progresión y muerte. La eficacia de la vacunación completa ( $\geq 14$  días después de la segunda dosis) fue del 89 % ( IC del 95 % 87 a 91) contra hospitalización, 90% (IC del 95 % 86 a 93) contra ingreso en la UCI, y el 91% (IC del 95 %, 89 a 93) contra visita al servicio de urgencias o a la clínica de atención urgente.(27) La efectividad de la vacunación completa con respecto a una hospitalización o a un departamento de emergencias o una visita al servicio de urgencia asociada con Covid-19 fue similar con las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 osciló entre el 81 % y el 95 % entre adultos de 85 años de edad o más.(27) En los pacientes con neoplasias uno de los reportes derivado del National COVID Cohort Collaborative (N3C) incluyó 6.860 casos, de los cuales 1.460 (21.3 %) eran pacientes con cáncer mostraron que el riesgo progresión se redujo después de la segunda dosis de la vacuna para todos los tipos de cáncer (OR 5 0.04; IC del 95 %, 0.04 a 0.05), para mRNA-1273 comparada

con BNT162b2 de Pfizer (OR 5 0.66 IC del 95%, 0.62 a 0.70)(5). Esto en contraste con otras publicaciones que reportan que no hay diferencia entre los pacientes oncológicos vacunados o no vacunados en hospitalización. Tanto en pacientes vacunados como no vacunados se identificaron tasas más altas de UCI/MV y de hospitalización en pacientes con neoplasias hematológicas versus sólidos (ORa 2.00 95% IC: 1.41- 2.83 y ORa 2.42 IC 95%: 1.82-3.22 respectivamente). (28)

En nuestro estudio los pacientes vacunados tuvieron 60% menos riesgo de hospitalización por cualquier causa, requerimiento de VMI y progresión de CODI-19. Sin embargo en los pacientes vacunados con neoplasia hematológica se asoció con una reducción del 50% de hospitalización por cualquier causa, sin diferencia significativa en los demás desenlaces como VMI, progresión y muerte a diferencia de los observado en los pacientes con neoplasia sólida en donde observamos que el antecedente de vacunación se asoció con una reducción de 70% en el riesgo de hospitalización y 60% menos riesgo de progresión.

La diferencia de los desenlaces observada entre los pacientes de neoplasia sólida y hematológica se explica por la ausencia en la producción de anticuerpos neutralizantes posterior al esquema de vacunación. Se han reportado tasas de seroconversión desde 30% hasta 75% después de 2 dosis. Los factores de riesgo asociado a la pobre seroconversión fueron: edad, diagnóstico de LLC, tratamiento con anti CD20, menos 60 días de la aplicación de quimioterapia y vacuna(29). Con respecto a las opciones de tratamiento dirigidas al SARS-CoV-2 en pacientes con inmunosupresión, se han aprobado pocos tratamientos para COVID-19. Recientemente, se ha demostrado que los nuevos antivirales y anticuerpos monoclonales disminuyen la progresión de la enfermedad, en este estudio sólo 1% de los pacientes usaron baricitinib y 4% remdesivir para tratamiento. Es mandatorio mejorar el acceso a estos nuevos antivirales para esta población ya que en ausencia a la respuesta de la vacuna lo que estos pacientes necesitan es frenar la replicación viral. Así mismo la utilización de los anticuerpos monoclonales permite tener anticuerpos neutralizantes y disminuir la progresión y demás desenlaces clínicos graves. La mayoría de los anticuerpos monoclonales es que están es que han mostrado disminución de la actividad contra las nuevas variantes del virus. (30)

En los pacientes con diagnóstico de neoplasia y COVID-19 antes de la introducción de la vacuna(11) fue del 28.6%, posteriormente en otros estudios se observó que los pacientes con neoplasia hematológica son los que tienen más riesgo de presentar desenlaces graves comparados con los pacientes con neoplasia sólida( 14.8% vs 4.8%) (16). Después de la introducción de la vacuna y nuevas estrategias de tratamiento la mortalidad en los pacientes con cáncer por covid se ve influenciada por el tipo de tratamiento, la estadificación de cáncer entre otras aspectos, y se reporta sin cambios respecto a la población basal del 10% o tan alta como arriba de 20% o en algunos países hasta el 36%. Nuestra mortalidad global fue de 11.1% (77 pacientes) y la mortalidad a los 30 días del diagnóstico de COVID-19 fue de 7.3% (51 pacientes). En la era pre vacunación en el INCAN la mortalidad reportada a los 30 días fue del 24%. Esto probablemente se deba al impacto que tuvo la

pandemia en diferentes aspectos desde la reconversión de los hospitales, la saturación de los servicios de salud todo esto aunado a la poca información que se tenía sobre la enfermedad y los pocos tratamientos y el poco acceso que los pacientes con neoplasias tenían a los tratamientos experimentales asociado a otros factores inherentes al diagnóstico de algún tipo de neoplasia como el estatus de la enfermedad oncológicas, líneas de tratamiento de quimioterapia que pudieran limitar los tratamientos invasivos en estos pacientes(2). Sin embargo a lo largo del tiempo con la aparición de más opciones terapéuticas, la gran difusión de información de la enfermedad que permite la detección de la enfermedad en etapas muy temprana, la cobertura de la vacunación y el acceso a nuevos tratamientos en la era post vacunación en nuestro estudio encontramos mortalidad a los 30 días de 7.3%.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Es un estudio retrospectivo de un solo centro, solo 38% y 10% de la población contaban con 2 y 3 dosis de vacuna respectivamente. Además, no medimos concentración de anticuerpos neutralizantes o cargas virales. Sin embargo, es una cohorte grande, la primera reportada en Latinoamérica, en un centro de referencia nacional lo cual la hace representativa. Esto podría ayudar a comprender el impacto de la vacuna según grupos de riesgo oncológicos.

### **Conclusiones:**

En resumen, informamos las características y desenlaces clínicos de pacientes con diagnóstico de neoplasias e infección por COVID-19 en el INCAN atendidos después del inicio de la vacunación. Poco más de la mitad de los pacientes tenían antecedente de alguna dosis de vacunación, solo el 38% contaba con dos dosis y 10% con 3 dosis. Los pacientes vacunados mostraron cuadros y desenlaces menos graves en comparación a los pacientes no vacunados. El diagnóstico de una neoplasia hematológica mostró ser factor de riesgo para todos los desenlaces clínicos graves. En estos pacientes el impacto de la vacunación en los desenlaces clínicos fue menor. Aunque las tasas de seroconversión son más bajas en pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica, es imperativo mejorar la cobertura de vacunación y considerar a estos pacientes candidatos para dosis con dosis adicionales de vacunación. Así mismo, se tiene que mejorar el acceso a los antivirales o nuevas opciones de tratamientos con anticuerpos monoclonales en estos pacientes de alto riesgo.

Anexos 1:

**Tabla 1: Variables**

Nombre de la Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escal de medición
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
<b>Sexo</b>		Cualitativa Nominal	Hombre Mujer.
<b>índice de masa corporal (IMC)</b>	Medida de asociación entre el peso y talla de un individuo.	Cuantitativa continua	Kg/m2
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Nivel sostenido de presión arterial por encima de 140/90 mmHg.	Cualitativa Nominal	0: Ausente., 1: Presente.
<b>Diabetes mellitus</b>	diagnóstico referido en el expediente . con glucosa en ayuno >110 o HBA1c >6.5	Cualitativa Nominal	Si/No
<b>Dislipidemia</b>	Se considera paciente con dislipidemia: Triglicéridos > 150 mg/dl, LDL > 100 mg/dl, HDL < 50 mg/dl. diagnóstico tomado del expediente electrónico	Cualitativa Nominal	0. Ausente. 1. Presente.
<b>Enfermedad Cardiovascular</b>	Son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, que incluyen: cardiopatía coronaria; enfermedad cerebrovascular; enfermedad vascular periférica; insuficiencia cardíaca; cardiopatía reumática; cardiopatía congénita y/o miocardiopatías.	Cualitativa Nominal categórica	1) Cardiopatía isquémica 2) EVC 3) Enfermedad vascular periférica 4) miocardiopatía 5) Cardiopatía reumática 6) Cardiopatía congénita 7) Otras
<b>VIH</b>	Todo paciente con prueba rápida positiva, elisa de 4ta generación o CV y CD4 en expediente electrónico	Cualitativa Nominal	0. Ausente. 1. Presente.
<b>ERC Enfermedad renal crónica</b>	Todos pacientes con alteración funcional (Sedimento, imagen o histología) o estructural renal que persiste más de 3 meses con o sin TFG < 60 ml. referido en el expediente electrónico	Cualitativa Nominal	0. Ausente. 1. Presente.
<b><u>Variables relacionadas a enfermedad oncológico</u></b>			
<b>Diagnóstico oncológico</b>	Diagnóstico de acuerdo al resultado de la biopsia.	Cualitativa	

<b>Tipo de neoplasia</b>	Se dividió en sólida y hematológica, de acuerdo al resultado de biopsia y/o médula ósea.	Cualitativa Nominal	1.- Neo hematológica 2.- neo sólida
<b>Enfermedad Hematológica</b>	Grupo de enfermedades que proviene de la expansión clonal de células hematopoyéticas, afectan sangre, médula ósea y ganglios linfáticos. Todos los pacientes con diagnóstico corroborado por histopatología y en seguimiento por el servicio de hematología del INCAN	Cualitativa Nominal	1.-Leu Agudas 2.- Linfoma Hodgkin 3.-Linfoma no Hodgkin 4.- MM/Plasmocitoma 5.-SMD 6.-Leucemias crónicas
<b>Escala de Lugano</b>	Sistema de estadificación para los linfomas.	Cuantitativa Ordinal	I:En una sola región linfática o un solo sitio extraganglionar II:En $\geq 2$ regiones linfáticas del mismo lado del diafragma y puede incluir compromiso extraganglionar contiguo limitado III:En los ganglios linfáticos, el bazo o ambos y a ambos lados del diafragma IV:Compromiso extraganglionar (p. ej., hueso, médula ósea, pulmones, hígado)
<b>Estadio Clínico Avanzado</b>	Todo paciente con neoplasia sólida y metástasis a distancia	Cualitativa Nominal	1: Sin mets a distancia 2: Con mets a distancia
<b>Cáncer Activo</b>	Definido por NICE: Paciente que recibe tratamiento activo ó diagnosticado dentro de los últimos 6 meses o recurrente o con metástasis a distancia o inoperable.	Cualitativa Nominal	1: sí 2: No
<b><u>Variables asociadas a vacunación</u></b>			
<b>Vacunado</b>	Todos los pacientes con dos o 3 dosis de vacunas.	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>No vacunado</b>	Todo paciente con 0 o 1 dosis de vacuna	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Número total de dosis</b>	Número de dosis de vacunación aplicadas antes del diagnóstico de COVID.	Numérica discreta	1 2 3
<b>Días con síntomas antes del Dx Covid</b>	Número de días desde el inicio de síntomas al diagnóstico de covid.	Cuantitativa de intervalo	Numero de dias

<b>Cuadro clínico</b>	Conjunto de síntomas característicos de una enfermedad que suelen aparecer en las personas que la padecen, escala propuesta por la OMS.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asintomático</li> <li>2. Enf leve. Sintomatología con O2 normal y Rx sin infiltrados</li> <li>3. Enf moderada. Sintomatología con O2 normal pero EF pulmonar anormal o Rx con infiltrados</li> <li>4. Enf grave. Sintomatología con Sat O2 &lt;94%, paFiO2&lt;300, FR &gt;30, o infiltrados &gt;50%</li> <li>5. Enf crítica. Sintomatología con falla respiratoria que requiere AMV, Choque séptico y/o FOM</li> </ol>
<b><u>Desenlaces</u></b>			
<b>Progresión COVID</b>	Todo paciente con aumento en requerimiento de oxígeno específicamente aquellos que estaban en enfermedad leve y requirieron inicio oxígeno y/o aquello que pasaron de tener requerimiento de bajo flujo a alto flujo	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1: SI</li> <li>2: No</li> </ol>
<b>Ventilación mecánica invasiva (VMI)</b>	Oxigenoterapia de alto flujo consiste en la aplicación de un flujo por medio de tubo endotraqueal	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1:SI</li> <li>2:No</li> </ol>
<b>Muerte</b>	Estado de muerte del paciente relacionado a Covid-19 o sus complicaciones ó por todas las causas	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1:si</li> <li>2:No</li> </ol>



**Anexo 2: Descenlaces por tipo de vacuna**

	<b>No Hosp ( N 301 %)</b>	<b>Hosp (N 74 %)</b>	<b>P</b>
<b>AZ (162)</b>	132 (81)	30 (19)	0.8
<b>Pfizer/Moderna (100)</b>	80(80)	20 (20)	
<b>Sinovac (42)</b>	32 (76)	10 (24)	
<b>Sputnik (71)</b>	57 (80)	14 (20)	

	<b>Prog ( N 39 %)</b>	<b>No Prog (N 336 %)</b>	<b>P</b>
<b>AZ (162)</b>	17 (10)	145 (90)	0.8
<b>Pfizer/Moderna (100)</b>	80 (9)	91 (91)	
<b>Sinovac (42)</b>	4 (10)	38 (90)	
<b>Sputnik (71)</b>	9 (13)	62 (87)	

	<b>VMI ( N 14 %)</b>	<b>NO VMI (N 361 %)</b>	<b>P</b>
<b>AZ (162)</b>	5 (3)	157 (97)	0.9
<b>Pfizer/Moderna (100)</b>	4 (4)	96 (96)	
<b>Sinovac (42)</b>	2(5)	40 (95)	
<b>Sputnik (71)</b>	3(4)	68 (96)	

	<b>Muerte ( N 25 %)</b>	<b>No Muerte (N 310 %)</b>	<b>P</b>
<b>AZ (162)</b>	11 (8)	132 (92)	0.9
<b>Pfizer/Moderna (100)</b>	7 (8)	84 (92)	
<b>Sinovac (42)</b>	3 (8)	35 (92)	
<b>Sputnik (63)</b>	4 (6)	59 (94)	

## Referencias

- 1.- Jaiswal, N. K., & Saxena, S. K. (2020). Classical Coronaviruses. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*, 141–150. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_12).
- 2.- De-la-Rosa-Martinez D, Aranda-Audelo M, Martin-Onraet A, Islas-Muñoz B, Perez-Jimenez C, Alatorre-Fernandez P, Cornejo-Juárez P, Ruiz-Garcia E, Zinser-Peniche P, Nuñez-Luna L, Meneses-García A, Herrera-Gomez A, Vilar-Compte D. Clinical characteristics and outcomes in a cohort of oncologic patients with COVID-19 during the first year of the pandemic in Mexico. *Cancer Med*. 2022 Apr;11(8):1827-1836. doi: 10.1002/cam4.4582. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35166033; PMCID: PMC9041085.
- 3.- Coronavirus resource center, Johns Hopkins University and Medicine. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

- 4.- Hu, B., Guo, H., Zhou, P. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- 5.-Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 23(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-X>.
- 6.-Kang YW, Park S, Lee KJ, Moon D, Kim YM, Lee SW. Understanding the Host Innate Immune Responses against SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Pathogenesis. *Immune Netw.* 2021 Feb 26;21(1):e1. doi: 10.4110/in.2021.21.e1. PMID: 33728094; PMCID: PMC7937512
- 7.-Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine (Madr)*. 2021 May;13(33):1917-1931. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2021.05.005. Epub 2021 May 27. PMID: 34075268; PMCID: PMC8158328.
- 8.- Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.
- 9.- Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):655-662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426
- 10.-Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
- 11.-Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

10.-Kuderer, N. M., Choueiri, T. K., Shah, D. P., Shyr, Y., Rubinstein, S. M., Rivera, D. R., Shete, S., Hsu, C. Y., Desai, A., de Lima Lopes, G., Jr, Grivas, P., Painter, C. A., Peters, S., Thompson, M. A., Bakouny, Z., Batist, G., Bekaii-Saab, T., Bilen, M. A., Bouganim, N., Larroya, M. B., ... COVID-19 and Cancer Consortium (2020). Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10241), 1907–1918. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140->

11.- Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., Chen, R., Jia, P., Guan, H. Q., Peng, L., Chen, Y., Peng, P., Zhang, P., Chu, Q., Shen, Q., Wang, Y., Xu, S. Y., Zhao, J. P., & Zhou, M. (2020). Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(7), 894–901. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.annonc.2020.03.296>

12 Miyashita, H., Mikami, T., Chopra, N., Yamada, T., Chernyavsky, S., Rizk, D., & Cruz, C. (2020). Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(8), 1088–1089. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.annonc.2020.04.006>

13.- iannakoulis, V. G., Papoutsi, E., & Siempos, I. I. (2020). Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO global oncology*, 6, 799–808. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00225>

14- Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, Scheet P, Giordano SH. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients with or Without Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):69–78. doi:10.1001/jamaoncol.2021.5148

15.- Pagano, L., Salmanton-García, J., Marchesi, F. et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 14, 168 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01177-0>

16.- Başçı S, Ata N, Altuntaş F, Yiğenoğlu TN, Dal MS, Korkmaz S, Namdaroğlu S, Baştürk A, Hacıbekiroğlu T, Doğu MH, Berber İ, Dal K, Erkurt MA, Turgut B, Çelik O, Ülgü MM, Birinci Ş; Turkish Ministry of Health, Hematology Scientific Working Group. Patients with hematologic cancers are more vulnerable to COVID-19 compared to patients with solid cancers. *Intern Emerg Med.* 2022 Jan;17(1):135-139. doi: 10.1007/s11739-021-02784-y. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110562; PMCID: PMC8190567.

17.- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

18: Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 9.0.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.

19.- 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., McMenemy, 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 (Clinical research ed.)*, 373, n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>

20.- Trapani, D., & Curigliano, G. (2021). COVID-19 vaccines in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 22(6), 738–739. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00250-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00250-3)

21- Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626250; PMCID: PMC7944975.

22.- Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, Domingo-Vila C, Hayday TS, Graham C, Seow J, Abdul-Jawad S, Kamdar S, Harvey-Jones E, Graham R, Cooper J, Khan M, Vidler J, Kakkassery H, Sinha S, Davis R, Dupont L, Francos Quijorna I, O'Brien-Gore C, Lee PL, Eum J, Conde Poole M, Joseph M, Davies D, Wu Y, Swampillai A, North BV, Montes A, Harries M, Rigg A, Spicer J, Malim MH, Fields P, Patten P, Di Rosa F, Papa S, Tree T, Doores KJ, Hayday AC, Irshad S. 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. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):765-778. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930323; PMCID: PMC8078907.

23.- Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, Rahman S, Kim SY, Ko B, Sica RA, Kornblum N, Bachier-Rodriguez L, McCort M, Goel S, Perez-Soler R, Packer S, Sparano J, Gartrell B, Makower D, Goldstein YD, Wolgast L, Verma A, Halmos B. Seroconversion

rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39(8):1081-1090.e2. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.002. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34133951; PMCID: PMC8179248.

24.- Grupo Técnico Asesor de Vacunación Covid- (2020). Priorización inicial y consecutiva para la vacunación contra SARS-CoV-2 en la población mexicana. Recomendaciones preliminares. *Salud publica de Mexico*, 63(2, Mar-Abr), 288–309. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.21149/1239>

25.- Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, Olsho LEW, Caban-Martinez AJ, Fowlkes AL, Lutrick K, Groom HC, Dunnigan K, Odean MJ, Hegmann K, Stefanski E, Edwards LJ, Schaefer-Solle N, Grant L, Ellingson K, Kuntz JL, Zunie T, Thiese MS, Ivacic L, Wesley MG, Mayo Lamberte J, Sun X, Smith ME, Phillips AL, Groover KD, Yoo YM, Gerald J, Brown RT, Herring MK, Joseph G, Beitel S, Morrill TC, Mak J, Rivers P, Poe BP, Lynch B, Zhou Y, Zhang J, Kelleher A, Li Y, Dickerson M, Hanson E, Guenther K, Tong S, Bateman A, Reisdorf E, Barnes J, Azziz-Baumgartner E, Hunt DR, Arvay ML, Kutty P, Fry AM, Gaglani M. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):320-329. doi: 10.1056/NEJMoa2107058. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34192428; PMCID: PMC8262622.

26.- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. 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. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1819-1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Epub 2021 May 5. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212. PMID: 33964222; PMCID: PMC8099315.

27.- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.

28.- Thompson, M. G., Stenehjem, E., Grannis, S., Ball, S. W., Naleway, A. L., Ong, T. C., DeSilva, M. B., Natarajan, K., Bozio, C. H., Lewis, N., Dascomb, K., Dixon, B. E., Birch, R. J., Irving, S. A., Rao, S., Kharbanda, E., Han, J., Reynolds, S., Goddard, K., Grisel, N., ... Klein, N. P. (2021).

Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *The New England journal of medicine*, 385(15), 1355–1371. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110362>

29.- Herzog Tzarfati, K., Gutwein, O., Apel, A., Rahimi-Levene, N., Sadovnik, M., Harel, L., Benveniste-Levkovitz, P., Bar Chaim, A., & Koren-Michowitz, M. (2021). BNT162b2 COVID-19 vaccine is significantly less effective in patients with hematologic malignancies. *American journal of hematology*, 96(10), 1195–1203. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ajh.26284>

30.- Wood DA, Aleem A, Davis D. Providing Access to Monoclonal Antibody Treatment of Coronavirus (COVID-19) Patients in Rural And Underserved Areas. [Updated 2022 Jul 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK574538/>