



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**EFFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN DE VACUNAS CONTRA LA
COVID-19 PARA MORTALIDAD EN POBLACIÓN QUE ACUDE A UN HOSPITAL DE
REFERENCIA.**

UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE PRUEBA NEGATIVA.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN: NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. KAROLLY ITZEL GIL UREÑA

TUTORA DE TESIS

DRA. IRERI ISADORA THIRION ROMERO

CIUDAD DE MÉXICO, 29 DE SEPTIEMBRE 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"
ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DRA. DAYANA LORELLY ÁLVAREZ MONTER
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE FORMACIÓN
DE POSGRADO**

**DRA. IRERI ISADORA THIRION ROMERO
TUTORA DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi familia, en especial a mis padres, Walfredo Gil y Luciana Ureña quienes siempre me han dado todo el apoyo, el amor, la paciencia y me han acompañado en este largo camino, me brindaron su fuerza, su luz y muchas enseñanzas con las cuales he logrado superar los obstáculos siempre buscando el bien y la felicidad.

Agradezco a Javier Ovando, quien ha sido una sonrisa en mis días de tristeza, un abrazo en mis días más estresantes y nunca ha soltado mi mano.

Agradezco a esta institución por tantos años, experiencias y enseñanzas, por su apoyo durante estos 4 años, por el aprendizaje y por brindarme excelentes profesores, quienes han forjado en mí el deseo del conocimiento, de excelencia y quienes me enseñaron la bondad, amabilidad y la dedicación por el bienestar de los pacientes.

Agradezco infinitamente a la Dra. Ileri Isadora Thirión Romero, mi tutora de tesis, quien siempre estuvo conmigo a lo largo de este trabajo, apoyándome y guiándome, permitiéndome crecer y valorar el ímpetu por la investigación.

Agradezco a todos mis amigos, a todas esas personas con las que compartí todos estos años, quienes se han mantenido a mi lado o quienes de alguna u otra forma me dejaron enseñanzas de vida que forjaron a la persona que soy ahora.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección por el SARS-CoV-2 en seres humanos se identificó por primera vez en el año 2019. Su tasa de infección es muy alta ya que este virus se transmite muy fácilmente a través de las vías respiratorias de persona a persona. Debido a la alta tasa de contagios a nivel mundial, la vacunación contra SARS-CoV-2 es una estrategia importante para detener esta amenaza global.

El desarrollo de las vacunas contra SARS-CoV-2 se ha convertido de una estrategia que de emergencia para disminuir los desenlaces fatales de esta enfermedad.

En este estudio se busca la efectividad de las vacunas para mortalidad en la población que acude a un hospital de referencia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Es un estudio de tipo de casos y controles de prueba negativa (test-negative design), una especie de estudio de casos y controles, siendo los casos los sujetos sintomáticos con prueba positiva y los controles, los sintomáticos con prueba negativa. Este estudio se realizó desde mayo a diciembre 2021, se reclutaron 97 pacientes de los cuales 83 cumplían para casos y 14 para controles. Los datos fueron capturados en la plataforma de redcap. El análisis estadístico se realizó en stata v13.

El análisis se realiza con descripción de acuerdo con el tipo de variable y su distribución. La efectividad vacunal se calculó como la diferencia con el OR ($1-OR = \text{efectividad vacunal}$). Primero se realizó un análisis de los OR no ajustados por vacunación completa y diferente tipo de vacuna y posteriormente un análisis de OR ajustados.

RESULTADOS: La edad de los grupos fue similar; la mayor parte de la población en ambos grupos perteneció al sexo masculino. El peso y el IMC fue mayor para el grupo de los casos ($p = 0.04$ y 0.01 respectivamente). 41% de los casos cumplieron con la definición de obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) con una $p = 0.052$.

El resto de las comorbilidades y factores exposicionales fueron similares entre los grupos. La mayor parte de los controles estaban vacunados (71%) y con mayor prevalencia de esquemas completos incluyendo mayor cantidad de dosis (todos los controles tenían al menos 2 dosis).

En el modelo univariado el OR crudo obtenido para mortalidad en los sujetos que acuden a un hospital de referencia dependiendo del estatus de vacunación contra SARS-CoV-2 fue de 0.28 (IC 0.06 a 1.1); es decir, una efectividad reportada de 72%.

El OR ajustado por edad, sexo y obesidad fue de 0.19 (IC 0.05 a 0.8); es decir, una efectividad del 81%.

Se incluyó en el modelo la temporalidad, última aplicación de vacuna a tiempo de desenlace, mes de infección y mes de desenlace; sin embargo, no fue posible incorporarlas al modelo final por mínimos casos para cada uno de los meses.

Cuando se analiza por tipo de vacuna Pfizer tuvo un OR ajustado de 0.03 (IC 0.003- 0.33) con una efectividad del 97%, AstraZeneca tuvo un OR ajustado 0.019 (IC 0.002-0.24) con una efectividad del 98%, Sputnik 0.017 (IC 0.0004-0.76) con una efectividad del 98%, para el resto de las vacunas cansino, Sinovac, moderna y aquellos que desconocían tipo de vacunas no hubo suficientes datos para analizarlos.

DISCUSIÓN: Los casos de infección por la COVID-19 aumentaron en México durante verano 2022 debido a la presencia de la variante delta. En nuestro estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se encontró en el que la efectividad vacunal para mortalidad ajustada fue de 81%, en cuanto el análisis de cada tipo de vacuna se encontró un resultado similar en la efectividad,

CONCLUSIÓN: En el presente estudio encontramos que contar con al menos una vacuna genera una efectividad para mortalidad mayor del 80% para la variante delta y con resultados similares para 3 de las principales vacunas que se aplicaron en nuestro país, sin embargo, el poder estadístico es bajo por las limitaciones del propio estudio. Se necesitan más estudios que valoren la eficacia de las vacunas sobre la mortalidad, estos hallazgos apoyarían los esfuerzos para la aceptación de la vacuna entre la población mexicana.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
MARCO TEÓRICO	9
Características del virus	10
Historia natural de la enfermedad	10
El SARS-CoV-2 como emergencia de salud pública.....	11
Vacunas y características.....	12
Tabla 1- Plataformas de vacunas contra SARS-CoV-2.....	13
Vacunas de ARN mensajero	13
Vacunas basadas en el ADN.....	14
Vacunas basadas en péptidos	14
Virus vivos atenuados e inactivados.....	15
Tabla 2- Características de las vacunas contra SARS-CoV-2	17
Vacunación en México	20
Tipos de variantes	21
Tabla 3 - Variantes de preocupación (VOC) de SARS-CoV-2	21
Factores de riesgo	22
Revisión de estudios	25
Tabla 4- Revisión de estudios.....	26
JUSTIFICACIÓN	28
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
HIPÓTESIS	29
OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
Tipo de estudio	31
Criterios de selección	31
Definiciones	31
Imagen 1	32
Tamaño de la muestra.....	33
Análisis estadístico	34
RESULTADOS	35
Tabla 5. Características de la población	36
Tabla 5. Continuación.....	37

Tabla 6. Efectividad en mortalidad por tipo de vacunación.....	38
<i>DISCUSIÓN</i>	39
<i>LIMITACIONES</i>	42
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	44

INTRODUCCIÓN

La infección por el SARS-CoV-2 en seres humanos se identificó por primera vez en el año 2019 en Wuhan, China ⁽¹⁾.

Su tasa de infección es muy alta ya que este virus se transmite muy fácilmente a través de las vías respiratorias de persona a persona por inhalación directa de microgotas que se propagan al estornudar, toser o hablar ^(2,3).

Debido a la alta tasa de contagios a nivel mundial, la vacunación contra SARS-CoV-2 es una estrategia importante para detener esta amenaza global.

El desarrollo de las vacunas contra SARS-CoV-2 se ha convertido de una estrategia que de emergencia para disminuir los desenlaces fatales de esta enfermedad.

En este estudio se busca la efectividad de las vacunas para mortalidad en la población que acude a un hospital de referencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SARS-CoV-2 ha infectado a 610, 866, 075 millones de personas en el mundo causando un total de 6,510,139 millones de muertes, con un porcentaje de mortalidad 1.3%.

En México ha infectado a 7,391,770 millones de personas ocasionando un total de 329,920 mil muertes con un porcentaje de mortalidad del 4.68% (4).

Debido a la alta tasa de contagios a nivel mundial, la vacunación contra SARS-CoV-2 es una estrategia importante para detener esta amenaza global.

Los resultados de los ensayos clínicos de estas vacunas se publicaron con valores de eficacia superiores al 90% para el desenlace de infección por SARS-CoV-2 (5,6).

Las vacunas contra SARS-CoV-2 que se utilizan en el mundo, tienen en general y con pocas excepciones una aprobación de emergencia, basada habitualmente en resultados intermedios de estudios de fase III controlados con placebo y difícilmente tienen una N suficiente para valorar la eficacia para evitar mortalidad, otra razón poderosa para evaluarla en estudios de fase IV post-aprobación.

Debido al corto tiempo de desarrollo y a la novedad de las tecnologías adoptadas, estas vacunas se desplegaron con varias cuestiones no resueltas que sólo el paso del tiempo permitirá esclarecer. Los problemas técnicos relacionados con la producción de miles de millones de dosis y los problemas éticos relacionados con la disponibilidad de estas vacunas también en los países más pobres, son desafíos inminentes que enfrentamos. A largo plazo, se necesitará más de una vacuna para garantizar el acceso global equitativo, la protección de diversos sujetos y la inmunidad contra las variantes virales.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) se identificó por primera vez a principios de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan en China, la mayoría de los casos iniciales estaban relacionados con el mercado mayorista de mariscos de Huanan, un mercado húmedo ubicado en Wuhan, que vendía mariscos y animales vivos, incluidas aves de corral y vida silvestre.

Sin embargo, según un estudio retrospectivo, el inicio del primer caso conocido se remonta al 8 de diciembre de 2019. Posteriormente el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (9 de enero de 2020) informó sobre un nuevo coronavirus, más tarde llamado SARS-CoV-2, fue el agente causal de ese brote local (7).

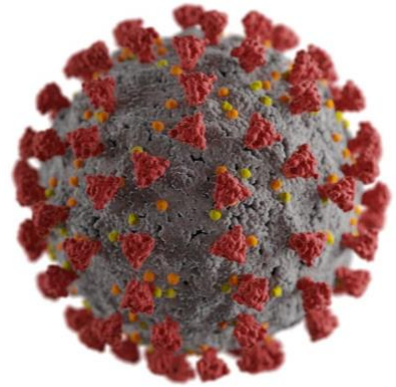
La enfermedad es causada por un coronavirus llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (8).

El SARS-CoV-2 pertenece a la amplia familia de los coronavirus. Otros coronavirus causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta el MERS (Síndrome respiratorio de oriente medio). El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus conocido que infecta a las personas, después del 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV y SARS-CoV-1. En general, el SARS-CoV-2 tiene propensión a las células epiteliales en general y al sistema respiratorio en particular (9,10).

La COVID-19, junto con el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), son los terceros brotes epidémicos causados por coronavirus en humanos (11).

Características del virus

- El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo cuyo genoma consta de 29 903 nucleótidos ⁽¹²⁾.
- El genoma codifica el proteoma viral, compuesto por cuatro glicoproteínas de superficie estructurales principales, a saber, espiga (S), matriz (M) y cubierta (E) y la nucleoproteína (N), así como 16 proteínas no estructurales (NSP) ⁽⁹⁾.



La glicoproteína S forma un homotrímero que sobresale de la membrana celular y le da al virus la apariencia de una corona bajo el microscopio electrónico.

La proteína S es responsable de la unión del virus a los receptores de la célula huésped, a saber, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) ⁽¹³⁾.

La glicoproteína M es la proteína estructural más abundante y le da al virus su estructura física. La nucleoproteína o la proteína N interactúa directamente con el ARN viral, así como con las proteínas de membrana, como la proteína M, y forma la nucleocápside, que brinda estabilidad al genoma viral y también permite la replicación viral ⁽¹⁴⁾.

Historia natural de la enfermedad

Uno de los muchos desafíos al enfrentar la COVID-19 es la heterogeneidad de su presentación aguda y la historia natural temprana de todas las gravedades, desde completamente asintomático, hasta la COVID-19 leve, moderado, grave y crítico en tipos de pacientes aparentemente similares ⁽¹⁵⁾. Se cree que el período de incubación también es muy variable: una persona infectada puede transmitir el virus a otra persona hasta 5 días antes de que ella misma muestre síntomas, al igual que las personas que no experimentan síntomas.

Las personas siguen siendo infecciosas hasta 10 días después del inicio de los síntomas en casos moderados y hasta 20 días en casos graves.

Éstas características diferencian la transmisibilidad del SARS-CoV-2 del SARS-CoV-1 y la gripe estacional, lo que hace que la COVID-19 sea mucho más difícil de controlar con intervenciones de higiene universales. La mayor parte de la información de la historia natural con la cuál se dispuso al inicio de la pandemia provenía de pacientes hospitalizados con la COVID-19, y aún se sabe poco sobre los que se atienden exclusivamente en atención primaria, las minorías desfavorecidas o los que viven en países de ingresos bajos y medios, entre otros subgrupos de interés.

Los informes iniciales indicaron que los rastros de ARN podrían identificarse en objetos, superficies y otros lugares. Informes posteriores identificaron que el inóculo del virus es más alto que el recibido por contacto físico con objetos, lo que significa que tanto las gotas como los aerosoles ahora se consideran la fuente principal de contagio. Por el contrario, la ventilación de la habitación y las actividades al aire libre son recomendaciones fáciles de implementar para evitar la transmisión y el contagio aéreo, y deben cumplirse.

Aunque el virus se ha identificado en muchos fluidos biológicos, la transmisión por el aire es primordial, la mucosidad nasal, el esputo y saliva son los componentes principales de las gotitas respiratorias por las cuales ocurre predominantemente la transmisión del SARS-CoV-2 y es la causa principal de que se haya extendido rápidamente por todo el mundo y ha alcanzado proporciones pandémicas afectando a todos los continentes (7).

El SARS-CoV-2 como emergencia de salud pública

La OMS declaró el brote como Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional el 30 de enero de 2020 y el 11 de marzo de 2020, el brote fue declarado pandemia global.

Desde su declaración como pandemia mundial, la COVID-19 ha hecho estragos en muchos países del mundo y ha desbordado muchos sistemas sanitarios.

Aunque los avances sustanciales en la investigación clínica han permitido comprender mejor el SARS-CoV-2 y la gestión de la COVID-19, limitar la continua propagación de este virus y sus variantes se ha convertido en un asunto cada vez más preocupante, ya que el SARS-CoV-2 sigue causando estragos en todo el mundo, y muchos países soportan una segunda o tercera oleada de brotes de esta enfermedad vírica atribuida principalmente a la aparición de variantes mutantes del virus ⁽¹⁶⁾.

Vacunas y características

La repercusión clínica de los grandes avances científicos también se hace patente en los esfuerzos actuales por desarrollar rápidamente una vacuna eficaz contra la COVID-19. Los avances han permitido acortar el tiempo típico necesario para desarrollar una vacuna eficaz de más de una década a menos de un par de años. Esta hazaña se ha logrado sobre todo gracias a los avances tecnológicos en biología molecular y genética y al hecho de que se han delineado la mayoría de los componentes estructurales y funcionales del SARS-CoV-2.

Por lo que durante los años transcurridos desde la identificación del virus SARS-CoV-2 y como consecuencia de la alta mortalidad del virus se han desarrollado varias vacunas (Tabla 1).

Tabla 1- Plataformas de vacunas contra SARS-CoV-2				
Tipo de tecnología	Principio	Ventaja	Desventaja	Etapas de ensayo clínico
Basado en ARNm	Entrega de ARNm modificado	Producción escalable citoplasmático Sin vector ni ADN extraño Dos o más antígenos Los ARNm autoamplificadores proporcionan una expresión sostenida Respuestas celulares y humorales	Preparación/almacenamiento estrictos Menos estable Baja eficiencia de entrega Expresión transitoria Respuesta inmune fortuita Costo	Fase 3
Basado en ADN	Entrega basada en vectores de un gen viral	Fácil de generar y estable. Almacenamiento a temperatura ambiente Escalable Respuestas celulares y humorales Dos o más antígenos Sin adyuvante Facilidad de entrega Bajo costo	Problemas asociados con un vector ADN, como inmunogenicidad e integración genómica e inmunidad preexistente Pureza Patogenicidad debida a la recombinación con virus de tipo salvaje	Fase 2
Basado en péptido	Un fragmento o péptido viral de longitud completa	No infeccioso Respuesta inmune robusta Seguro Facilidad de entrega	Fabricación desafiante Estabilidad Necesidad de adyuvante	Fase 2
Virus vivos atenuados	Desoptimización del genoma (para reducir la patogenicidad)	Múltiples antígenos virales Fuerte respuesta inmune	Preocupaciones de seguridad Laborioso	Fase 1
Virus inactivados	Virus inactivado químicamente	Relativamente simple Fuerte respuesta inmune	Riesgo de inactivación parcial Riesgo de volverse patógeno	Fase 1

Vacunas de ARN mensajero

La base de la vacuna de ARNm es entregar un ARNm que codifica una proteína viral como antígeno presentado al sistema inmunitario del huésped para provocar una respuesta inmunitaria y producir anticuerpos neutralizantes. La vacuna de ARNm difiere de la vacuna convencional, que suele utilizar un organismo inactivado o su proteína como antígeno para estimular el sistema inmunitario del huésped. Un ARNm, que contiene un ORF (marco de lectura abierto), se transcribe primero in vitro a partir de una plantilla de ADN utilizando una ARN polimerasa. El ORF codifica la proteína de interés que sirve de antígeno. La traducción se realiza utilizando la maquinaria de traducción del huésped.

Las vacunas basadas en el ARNm tienen varias ventajas, como la relativa seguridad, la dependencia de la maquinaria de traducción del huésped, la falta de integración en el genoma y la relativa facilidad y escalabilidad de la producción en el laboratorio.

Sin embargo, existen retos importantes, como la entrega efectiva, la estabilidad del ARNm en el sistema del huésped, la respuesta inmune fortuita y la inestabilidad al almacenarse, a menos que se congele ⁽¹⁴⁾.

La vacuna de ARNm se adjudica como la más eficiente y que requiere menos tiempo para desarrollar una vacuna. Por lo tanto, las vacunas de ARN han surgido como las principales candidatas para la vacunación contra la COVID-19.

Vacunas basadas en el ADN

Esta vacuna usa un vector, como plásmidos, adenovirus de replicación eficiente, lentivirus o virus de la estomatitis vesicular de replicación competente, para transferir un gen del SARS-CoV-2 y expresar una proteína viral, normalmente la proteína S, para provocar la inmunogenicidad. Las vacunas de ADN tienen muchas características de vacuna deseable, ya que son relativamente fáciles de fabricar en gran cantidad y de alta calidad a un coste relativamente bajo, relativamente seguras y estables a temperatura ambiente. Las vacunas de ADN pueden administrarse por inoculación intramuscular o intradérmica e incluso por electroporación. Las vacunas de ADN se han desarrollado para varias enfermedades infecciosas y han demostrado ser bien toleradas e inmunogénicas ⁽¹⁴⁾.

Vacunas basadas en péptidos

Normalmente, un péptido viral sintético o un péptido recombinante de fusión se administra al huésped mediante una inyección intramuscular o subcutánea para provocar la respuesta inmunitaria. Este enfoque es relativamente seguro, ofrece la opción de elegir el mejor epítipo deseable como antígeno, y provoca una respuesta inmune robusta, particularmente cuando se utiliza junto con adyuvantes.

Los antígenos candidatos son la longitud completa o los dominios de las proteínas S, M y N del SARS-CoV-2, ya que son eficaces para producir anticuerpos del huésped, al menos en el caso del SARS-CoV.

Para mejorar la inmunogenicidad de los péptidos víricos, a menudo se fusiona con la proteína vírica un adyuvante o un epítipo que es reconocido por las células T o B. Asimismo, los péptidos multiepítipo podrían conferir una respuesta inmunitaria superior. A menudo se requiere la administración repetida para inducir una respuesta inmunitaria humoral y celular suficiente. Una técnica desarrollada recientemente es la administración de un fragmento de la proteína viral S a través de un conjunto de microagujas, en lugar de la inyección subcutánea convencional.

Asímismo, se están desarrollando y probando proteínas de fusión, compuestas por un fragmento de proteína viral S o M y un adyuvante, como el aluminio, para inducir la vacunación. Más de una docena de programas están haciendo avanzar varias plataformas de vacunas basadas en péptidos desde los estudios preclínicos hasta los estudios clínicos de fase 1 y 2 en humanos ⁽¹⁴⁾.

Virus vivos atenuados e inactivados

Los patógenos atenuados e inactivados son los antígenos clásicos para la generación de vacunas, que se remontan a la vacunación contra la viruela de Edward Jenner, quien acuñó el término vacunación. El virus suele inactivarse al ser tratado con formalina u otros productos químicos o al ser expuesto a la luz ultravioleta. En el caso de los virus vivos atenuados, el genoma viral se desoptimiza para reducir su patogenicidad, manteniendo al mismo tiempo su inmunogenicidad contra múltiples antígenos virales. El uso de virus vivos atenuados o inactivados para la vacunación se ve en cierto modo agravado por la patogenicidad potencial debida a una inactivación o atenuación inadecuada.

También existe el riesgo de que el virus vivo atenuado evolucione a una cepa más patógena debido a la mutagénesis o a la recombinación con el virus de tipo salvaje.

Los estudios preclínicos en macacos Rhesus inmunizados con tres inyecciones de SARS-CoV-2 inactivado purificado (tratado con b- propiolactona) indujeron una respuesta inmunitaria eficaz, como lo demuestra la disminución de la carga vírica y la protección contra la infección al desafiar al mono con SARS-CoV-2.

Las vacunas inactivadas contra el SARS-CoV-2 se están probando actualmente en ensayos clínicos de fase temprana ⁽¹⁴⁾.

Actualmente, 63 vacunas candidatas se encuentran en la etapa clínica de desarrollo, todas basadas en varias plataformas diferentes, desde enfoques clásicos hasta enfoques de nueva generación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las vacunas contra la COVID-19 se encuentran en fase III de desarrollo. Sin embargo, solo 18 de ellos están siendo evaluados en ensayos de Fase III, ya que cuatro candidatos están siendo evaluados actualmente en el segmento de Fase II de un ensayo de Fase II/III combinado.

El lanzamiento de vacunas está en marcha en más de 90 países en todo el mundo con 10 vacunas COVID-19 (Tabla 2) que han obtenido autorización de uso de emergencia y/o comercialización completa; Ad5-nCoV, Ad26.COV2.S, AZD1222, BBIBP-CorV, BNT162b2, BBV-152, CoronaVac, mRNA-1237, Sputnik V, and New Crown COVID-19 ⁽¹⁷⁾.

Tabla 2- Características de las vacunas contra SARS-CoV-2					
Vacuna	Nombre común	Dosis esquema completo	Tiempo entre dosis	Efectos secundarios comunes	Eficacia para infección sintomática
BNT _{162b2} (Pfizer Inc/BioNTech)	Pfizer	2	3-6 semanas	Dolor en sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre.	95%
AZD1222 (AstraZeneca/Universidad de Oxford)	Astra-Zeneca, U oxford	2	8-12 semanas	Dolor en sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre.	76%
Gam-COVID-Vac (Instituto Gamaleya)	SputnikV	2	3-12 semanas	Dolor e hinchazón en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, malestar general y escalofríos.	91.4%
CoronaVac (Sinovac Research and Development Co)	Sinovac	2	4-5 semanas	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea y escalofríos.	50.3%
Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc)	Cansino	1	-	Dolor, comezón, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea, náusea, vómito, bajo apetito, mareo, tos y dolor de garganta.	69%
Ad26.COV2-S (Janssen-Cilag)	Johnson & Johnson	1	-	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, dolor de cabeza y muscular, cansancio, fiebre y náuseas.	67%
mRNA-1273	Moderna	2	28 días	Dolor, eritema y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga, mialgias, artralgias y dolor de cabeza.	94.1%

Vacuna BNT162b2: Los resultados de un ensayo de eficacia pivotal multinacional en curso, controlado con placebo y ciego a los observadores, informaron que las personas de 16 años o más que recibieron un régimen de dos dosis de la vacuna de ensayo BNT162b2 (basada en ARNm, BioNTech/Pfizer) cuando se administraron con 21 días de diferencia confirieron un 95% de protección contra la COVID-19 con un perfil de seguridad similar al de otras vacunas virales. Basándose en los resultados de este ensayo de eficacia de la vacuna, la FDA emitió una EUA el 11 de diciembre de 2020, concediendo el uso de la vacuna BNT162b2 para prevenir la COVID-19 ⁽¹⁸⁾.

Vacuna ChAdOx1 nCoV-19: el análisis provisional de un ensayo de control aleatorizado multicéntrico en curso demostró un perfil de seguridad aceptable y una eficacia clínica del 70,4 % contra la COVID-19 sintomática después de dos dosis y una protección del 64 % contra la COVID-19 después de al menos una dosis estándar.

La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 se aprobó o se le otorgó una autorización de uso de emergencia para prevenir la COVID-19 en muchos países del mundo, pero aún no ha recibido una EUA o aprobación de la FDA para su uso en los EE. UU. ⁽¹⁹⁾.

Un régimen de dos dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 no confirió protección contra la variante leve a moderada de la COVID-19 SARS-CoV-2 B.1.351 según los resultados de un ensayo de control aleatorizado, doble ciego, multicéntrico 33725432. Resultados de otro ensayo de control aleatorizado con respecto a la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 mostró que la actividad de neutralización in vitro contra la variante B.1.1.7 se redujo en comparación con una variante no B.1.1.7 y la eficacia clínica de la vacuna fue del 70,4 % para B.1.1.7 mostró una eficacia en comparación con el 81,5 % observada en las variantes que no son B.1.1.7. Public Health England encontró que dos dosis de ChaAdOx1 nCoV-19 tienen una eficacia de vacuna del 74,5 % contra la enfermedad sintomática por Alpha y del 67 % contra la enfermedad sintomática por Delta en condiciones reales. La eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra la variante SARS-CoV-2 Omicron se desconoce en este momento.

Vacuna Gam-COVID-Vac: esta vacuna basada en dos adenovirus humanos (Ad5 y Ad26) portadores del ARNm de la proteína de la espiga administrados secuencialmente fue aprobada para su uso limitado a la cabeza del ensayo de fase III. En México, se ha aprobado como uso de emergencia, se utilizan 2 dosis con un lapso de 3 a 12 semanas entre cada una y en ciertos estudios ha demostrado una efectividad para adquirir infección de 78% y una efectividad para mortalidad > 90% (20).

Vacuna CoronaVac: esta vacuna de virus inactivado se ofreció a los trabajadores esenciales y a otras personas de alto riesgo de china reportando una efectividad de > 50% para infección sintomática (21). En México no hay estudios que evalúen su efectividad, se aprobó su uso de emergencia el 09 de febrero de 2021.

Vacuna Ad5-nCoV: esta vacuna basada en el adenovirus humano Ad5 portador del ARNm de la proteína de la espiga está aprobada para su administración a los trabajadores sanitarios y soldados chinos antes de que finalice la fase III del ensayo.

Esta vacuna es dosis única y se ha aprobado en México, teniendo una eficacia de >69% en enfermedad sintomática confirmada (22).

Vacuna Ad26.COV2.S: una tercera vacuna Ad26.COV2.S para la prevención de la COVID-19 recibió la EUA de la FDA el 27 de febrero de 2021, basándose en los resultados de un ensayo internacional multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3, que demostró que una dosis única de la vacuna Ad26.COV2.S confería una eficacia del 73,1% en la prevención de la COVID-19 en los participantes adultos que fueron aleatorizados para recibir la vacuna (23).

Vacuna mRNA-1273: los resultados de otro ensayo multicéntrico, fase 3, aleatorizado, observador ciego y controlado con placebo demostraron que las personas que fueron aleatorizadas para recibir dos dosis de la vacuna mRNA-1273 (basada en mRNA, Moderna) administradas con 28 días de diferencia mostraron 94,1 % de eficacia en la prevención de la enfermedad por la COVID-19 y no se observaron problemas de seguridad además de reacciones locales y sistémicas transitorias.

Con base en los resultados de este ensayo de eficacia de la vacuna, el 18 de diciembre de 2020 la FDA otorgó el uso de la vacuna mRNA-1273 para prevenir la COVID-19 ⁽²⁴⁾.

A nivel mundial, al 20 de septiembre de 2022 ha habido más de 6010 millones de casos confirmados de la COVID-19 y 6,5 millones de muertes notificadas a la OMS. Se han administrado 12,640,484,608 millones de dosis de vacunas, y contando, aunque con una distribución desigual en países de bajos y medianos ingresos ⁽²⁵⁾.

Vacunación en México

En México, la vacunación se priorizó inicialmente para los adultos mayores, los cuidadores y los trabajadores de la salud y los servicios sociales, y posteriormente se extendió a las personas en grupos de riesgo clínico y cohortes de edad más jóvenes.

En una etapa temprana de la implementación, se tomó una decisión política, basada en el asesoramiento del Comité Conjunto sobre Vacunación e Inmunización, para utilizar un intervalo de administración extendido de hasta 12 semanas para maximizar el número de personas vulnerables que reciban la primera dosis durante la segunda ola de la pandemia en el contexto de restricciones en el suministro y la entrega de vacunas ⁽⁴⁾.

El martes 8 de Diciembre de 2020 se dio el informe del inicio de la primera etapa de vacunación, los trabajadores de la Salud fueron los primeros en recibir la vacuna contra la COVID-19 en México, al igual que en otros países, las etapas de vacunación en México se dividieron de la siguiente manera:

Etapa 1: diciembre 2020 a febrero 2021: Personal de salud de primera línea de control de la COVID-19.

Etapa 2: febrero a abril de 2021: Personal de salud restante y personas de 60 y más años.

Etapa 3: abril a mayo 2021: Personas de 50 a 59 años.

Etapa 4: mayo a junio 2021: Personas de 40 a 49 años.

Etapa 5: junio 2021 a marzo 2022: Resto de la población.

De acuerdo a la estrategia nacional de vacunación hasta septiembre 2022 se han aplicado un total de 209,673,612 millones de dosis a 96,372,242 millones de personas ⁽⁴⁾.

Tipos de variantes

Al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2, aunque se adapta a sus nuevos huéspedes humanos, es propenso a la evolución genética con el desarrollo de mutaciones a lo largo del tiempo, lo que da lugar a variantes mutantes que pueden tener características diferentes a las de sus cepas ancestrales (26). En el transcurso de esta pandemia se han descrito varias variantes del SARS-CoV-2, entre las cuales sólo unas pocas son consideradas variantes preocupantes (VOC) por la OMS, dado su impacto en la salud pública mundial. Según la reciente actualización epidemiológica de la OMS, hasta mayo de 2021 se han identificado cinco VOC de SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia:

Alfa (B.1.1.7): primera variante preocupante descrita en el Reino Unido a finales de diciembre de 2020.

Beta (B.1.351): descrita por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020.

Gamma(P.1): notificada por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021.

Delta (B.1.617.2): notificada por primera vez en la India en diciembre de 2020.

Omicron (B.1.1.529): reportada por primera vez en sudrfrica en noviembre de 2021.

La variante B.1.617.2 (delta) se detectó por primera vez en India en diciembre de 2020 y se convirtió en la variante notificada con más frecuencia en el país a partir de mediados de abril de 2021 (27).

Nombre	Linaje	GISAID	Nuevas variantes	Fecha de documentación	Fecha de designación
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Reino Unido, septiembre 2020	18-diciembre-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Sudáfrica, mayo 2020	18-diciembre-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brasil, noviembre 2020	11-enero-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	India, octubre 2020	11-mayo-2021
Omicron	B.1.1.529	L452X	21K	Sudáfrica, noviembre 2021	26-noviembre-2021

Hasta el 19 de mayo de 2021, la variante Delta había sido detectada en 43 países de seis continentes en GISAID (originalmente un acrónimo de iniciativa global para compartir datos de influenza aviar, pero más recientemente un sitio para recopilar datos de secuencias sobre virus, particularmente influenza y coronavirus, que amenazan con provocar una pandemia), se ha visto un rápido aumento de casos con esta variante asociada con viajes desde la India y con transmisión comunitaria.

La variante Delta se consideró inicialmente una variante de interés. Sin embargo, esta variante se extendió rápidamente por todo el mundo, lo que llevó a la OMS a clasificarla como variante de preocupación en mayo de 2021.

La variante delta se caracteriza por las mutaciones de la proteína spike T19R, Δ 157-158, L452R, T478K, D614G, P681R y D950N. Varias de estas mutaciones pueden afectar las respuestas inmunitarias dirigidas hacia las regiones antigénicas clave de la proteína de unión al receptor (452 y 478) y la delección de parte del dominio N-terminal. P681R está en el sitio de escisión S1-S2, y parece que las cepas con mutaciones en ese sitio pueden tener una mayor replicación, lo que conduce a cargas virales más altas y a una mayor transmisión (27).

Los datos sobre la efectividad de las vacunas COVID-19 contra los resultados clínicos de esta variante han sido limitados.

Factores de riesgo

El SARS-CoV-2 ha supuesto un importante reto de salud pública. Al igual que ocurre con otras enfermedades infecciosas, la variabilidad clínica se explica, en gran medida, en función de las características intrínsecas del huésped (28). Así pues, desde el inicio de la pandemia, se han postulado diferentes comorbilidades o factores de riesgo que se han asociado con espectros de mayor gravedad y mortalidad (29,30).

En general, todo apunta a que este virus afecta, de manera prioritaria, a poblaciones envejecidas, con múltiples patologías y, posiblemente, también multi medicadas (31).

En este sentido, con los datos disponibles hasta el momento, existe cierto consenso sobre el papel que ejercen como factores de riesgo la edad, la obesidad, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad crónica pulmonar, hepática o neurológica, entre otras (32,33)(34).

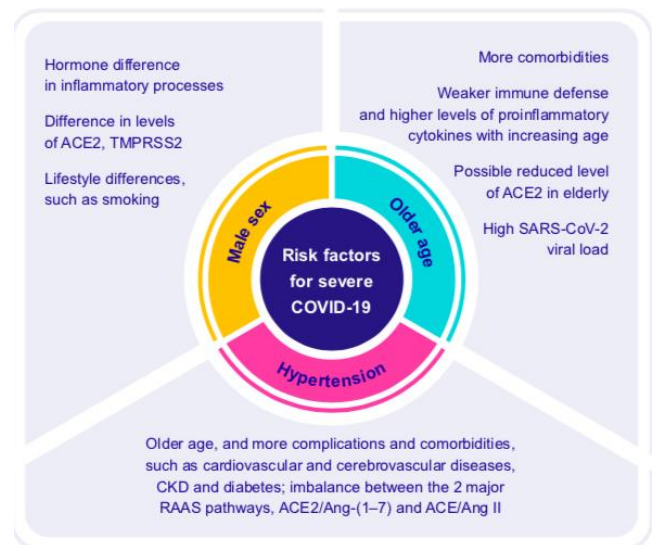
La obesidad ha sido, en los últimos meses, una variable que numerosos autores han explorado en sus investigaciones relacionadas con la COVID-19 y parece lógico pensar que pueda tener un papel relevante en el desarrollo de esta infección. Se sabe que los pacientes obesos presentan anormalidades en la función pulmonar, una disminución de la distensibilidad pulmonar y, como consecuencia, un aumento del trabajo respiratorio. Asimismo, se observa una disminución de la presión inspiratoria máxima. Como consecuencia de ambos fenómenos, se produce un incremento del trabajo respiratorio y una mayor fatiga muscular. Además, en pacientes con obesidad se ha objetivado una respuesta disminuida del centro respiratorio a la hipercapnia. Por otro lado, la obesidad se asocia con un grado de inflamación crónica, así como con un mayor riesgo de trombosis que pueden verse incrementados por el SARS-CoV-2, y con una peor respuesta inmune y mal pronóstico de las infecciones respiratorias con mayor riesgo de hospitalización y muerte, como se ha demostrado en el caso de la infección por el virus gripal (35).

Así lo indican los resultados de autores como Simonnet et al., Richardson et al. o Caussy et al. en diferentes partes del mundo, el análisis bivalente indica que la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 (OR = 2,4; IC 95% 1,30 a 4,52), además de producir un aumento significativo del riesgo de complicaciones (OR = 4,1; IC 95% 1,81 a 9,46) (36).

En cuanto al tratamiento crónico con ARA-2 se dice que produciría una sobreexpresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), enzima utilizada por el virus para la endocitosis. Esta situación favorecería la entrada del virus en las células pulmonares, agravando la infección (37).

La ECA 2 se expresa en varios órganos además de los pulmones, como el tejido adiposo, el corazón, el riñón, el intestino y los vasos sanguíneos. Esta amplia difusión de la ECA 2 en el cuerpo humano y su afinidad por la proteína de la spike del SARS-CoV-2 explican las múltiples manifestaciones clínicas que se han notificado hasta ahora, incluido el síndrome respiratorio agudo, pero también la insuficiencia renal, la perforación intestinal y la trombosis vascular diseminada (38).

La ECA 2 se expresa en gran medida en el tejido adiposo y significativamente más en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo periférico. En consecuencia, los individuos obesos, especialmente los que tienen un exceso de tejido adiposo visceral, podrían desarrollar una respuesta sistémica explosiva del eje angiotensina y podrían ser capaces de albergar y almacenar una enorme carga viral, contribuyendo posiblemente al desarrollo de una forma más grave de la enfermedad.



Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. febrero de 2021;76(2):428-55.

Entonces, en el contexto de la COVID-19, las comorbilidades metabólicas relacionadas con la obesidad no deberían considerarse únicamente como las responsables directas del curso más grave de la enfermedad, como se ha sugerido recientemente, como características clínicas acompañantes de un fenotipo que podría contribuir, o conducir, al riesgo de mortalidad, es decir, la acumulación de tejido adiposo visceral.

Es de suma importancia señalar que la pérdida de peso, incluso modesta, revierte el desequilibrio del SRAA en el tejido adiposo, así como en los niveles sistémicos. Además, el tejido adiposo puede albergar en los individuos obesos una mayor carga viral, comportándose como un reservorio y dando un mayor potencial para difundir el virus y contaminar a otros individuos (38).

En una serie de análisis ajustados por variables, basados en las cohortes de pacientes de la COVID-19, se observó que la mayor gravedad de la enfermedad estaba asociada a factores demográficos, como la edad avanzada y el sexo masculino. La mediana de edad de los pacientes que recibían cuidados intensivos era mayor que la de los que no estaban ingresados en la UCI (66 años frente a 51 años). En los pacientes hospitalizados, el porcentaje de casos graves y críticos osciló entre el 19,8% y el 49,0% en cohortes de adultos y sólo el 2,2% en una cohorte pediátrica (39).

La diabetes es una comorbilidad común en los pacientes con la COVID-19 y se sugirió que era un factor de riesgo de casos graves y mortales de la COVID-19. Un metaanálisis mostró que los pacientes con la COVID-19 y con diabetes tenían un mayor de enfermedad grave o muerte y una mayor tasa de ingresos en la unidad de cuidados intensivos (39).

En un estudio de cohorte de pacientes con la COVID-19 de la ciudad de Nueva York (EE.UU.), los que tenían diabetes presentaban un mayor riesgo de ingreso hospitalario (OR: 2,24; IC del 95%: 1,84-2,73) y de enfermedad crítica (OR: 1,24; IC 95%: 1,03-1,50). Otro metaanálisis demostró que las OR de la diabetes para el ingreso en la UCI y la mortalidad eran de 2,79 (IC 95%: 1,85-4,22) y 3,21 (IC 95%: 1,82-5,64), respectivamente. Además, los pacientes diabéticos infectados por el SARS-CoV-2 tenían un mayor riesgo de muerte en los que tenían un mal control de la glucemia (mayor HbA1c) antes del ingreso hospitalario (40).

Revisión de estudios

Existen varios estudios sobre la efectividad vacunal en la variante delta (Tabla 4), sin embargo, el primer y único estudio importante sobre la efectividad vacunal que evaluó mortalidad en la variante delta es un estudio escocés el cuál uso un diseño de casos y controles con prueba negativa para estimar la efectividad de la vacunación durante el período en que la variante delta comenzó a circular.

Tabla 4- Revisión de estudios				
Nombre del Estudio	Autor	N	Diseño y Objetivo	Resultados (Efectividad)
Variante Delta del SARS-CoV-2 en Escocia: datos demográficos, riesgo de ingreso hospitalario y efectividad vacunal	Aziz Sheikh, Jim McMenamin, Bob Taylor, Chris Robertson	N: 114,706	Estudio de casos y controles de prueba negativa y se utilizó la regresión de Cox para estimar la efectividad de la vacuna para mortalidad por infección de SARS-CoV-2 de la variante delta.	La efectividad de la vacuna contra la muerte por la variante delta fue del 90 % para BNT162b2 y del 91 % para ChAdOx1 nCoV-19
Efectividad comparativa de las vacunas del coronavirus 2019 (COVID-19) contra la variante delta	Malcolm Risk, Chen Shen, Salim S. Hayek, Lynn Holevinski, Elena Schioppa, Gary Freed, Cem Akin and Lili Zhao	N: 159 055	Estudio de cohorte donde se compara la efectividad de las vacunas durante el período anterior y posterior a la variante Delta.	La efectividad de la vacuna contra la infección fue de 76% para AstraZeneca y 87% para Pfizer.
La eficacia y efectividad de las vacunas COVID-19 para reducir la infección, la gravedad, la hospitalización y la mortalidad: una revisión sistemática	Ibrahim Mohammed*, Areej Nauman*, Pradipta Paul, Sanjith Ganesan, Kuan-Han Chen, Syed Muhammad Saad Jalil, Shahd H. Jaouni, Hussam Kawas, Wafa A. Khan.	41 estudios	Metaanálisis, todas las búsquedas se limitaron por año a 2020 hasta 2021. Se analizaron un total de 41 artículos. Se analizaron los datos de estos estudios y se evaluó la eficacia y efectividad de las vacunas.	La efectividad de las vacunas para mortalidad fue de >90% para Pfizer, >80% AstraZeneca, >80% Moderna, >70% Sinovas y > 63% en Sputnik.
Efectividad de las vacunas Covid-19 frente a la variante B.1.617.2 (Delta)	Jamie Lopez Bernal, F.F.P.H., Ph.D., Nick Andrews, Ph.D., Charlotte Gower, D.Phil., Eileen Gallagher, Ph.D., Ruth Simmons.	N: 19, 109	Diseño de casos y controles con prueba negativa para estimar la efectividad de la vacunación contra la enfermedad sintomática causada por la variante delta o la cepa predominante (B.1.1.7, o variante alfa) durante el período en que la variante delta comenzó a circular.	Con la vacuna BNT162b2, la efectividad fue del 88 % y con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 fue de 67 % entre los que tenían la variante delta.

En este estudio en total de la población estudiada hubieron 201 muertes causadas por SARS-CoV-2 variante delta y se demostró una efectividad vacunal por edades; entre las personas de 40 a 59 años de edad la efectividad vacunal para mortalidad fue de 88% para AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19), 95 % para Pfizer (BNT162b2), en la población mayor de 60 años la efectividad fue de 90% y 87% respectivamente para AstraZeneca y Pfizer (41).

Otros estudios que se mencionan han estudiado la efectividad vacunal en la variante delta en los cuales la mortalidad no fue su objetivo principal. Por ejemplo, en el estudio realizado por Risk et al es un estudio de cohorte donde se compara la efectividad de las vacunas durante el período anterior y posterior a la variante Delta (antes y después del 1 de julio de 2021). Una gran cohorte de pacientes vacunados y no vacunados en el sistema de atención médica de Michigan Medicine donde la La efectividad de la vacuna contra la infección fue de 76% para AstraZeneca y 87% para Pfizer (42). En un estudio realizado por Lopez Bernal et al. y publicado en el NEJM que fue un diseño de casos y controles con prueba negativa para estimar la efectividad de la vacunación contra la enfermedad sintomática causada por la variante delta se encontró que con la vacuna BNT162b2, la efectividad fue del 88 % y con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, la efectividad fue de 67% entre los que tenían la variante delta (27).

Existe un metanálisis de Mohammed et al. donde se analizaron un total de 42 estudios y al final se incluyeron 41 estudios. En este estudio se encontró que la la efectividad de las vacuna contra la infección, infección grave, hospitalización y mortalidad fue de >90% para Pfizer, >80% AstraZeneca, >80% Moderna, >70% Sinovas y > 63% en Sputnik (43).

JUSTIFICACIÓN

No se han realizado estudios en México para valorar la efectividad de las diferentes vacunas distribuidas contra la COVID-19.

Se requiere brindar información actualizada del papel de la vacunación para la respuesta de salud pública, con el fin de comprender la protección de la vacunación, identificar diferencias en la efectividad así como grupos de riesgo potenciales.

México es un país donde se han aplicado 7 vacunas diferentes lo que permitiría su comparación directa, situación que no se da en muchos países que han centrado sus campañas en 1-3 vacunas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad en la mortalidad de sujetos que acuden a un hospital de referencia dependiendo del estatus de vacunación contra SARS-CoV-2?

HIPÓTESIS

La mortalidad será menor en aquellos sujetos vacunados contra SARS-CoV-2 que presentan síntomas respiratorios y requieren hospitalización en un hospital de referencia.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 para disminuir mortalidad en sujetos que acuden a un hospital de referencia por síntomas respiratorios sugerentes de infección por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Valorar muerte por tipo de vacuna

Valorar muerte por esquema vacunal

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Estudio analítico de casos y controles de prueba negativa.
- Lugar del estudio: INER.
- Inicio de reclutamiento de mayo a diciembre del 2021.
- Código de comité de ética C35-21.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- -Mayor de 18 años.
- -Ambos sexos.
- -Sujetos que acuden al INER por cuadro clínico sugestivo de infección de SARS-CoV-2.
- -Realización de PCR para SARS-CoV-2 (sin importar resultado).
- -Solicitar su participación y firma de consentimiento informado.
- -Cuadro clínico sugestivo de infección de SARS-CoV-2 (definición OMS).

Criterios de exclusión

- -Infección por la COVID-19 en los últimos 3 meses.

Criterios de eliminación

- -Falta de resultado de prueba de PCR-RT SARS-CoV-2.
- -Ausencia de la variable de antecedente de vacunación para la COVID-19.

Definiciones

Se define como caso: sujeto con criterios de inclusión ya comentados, sintomático respiratorio con infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR SARS-CoV-2 positiva.

Se define como control: sujeto con criterios de inclusión ya comentados, sintomático respiratorio con prueba negativa para SARS-CoV-2.

Cuadro sugestivo infección por SARS-CoV-2 (definición OMS):

A- Fiebre y tos

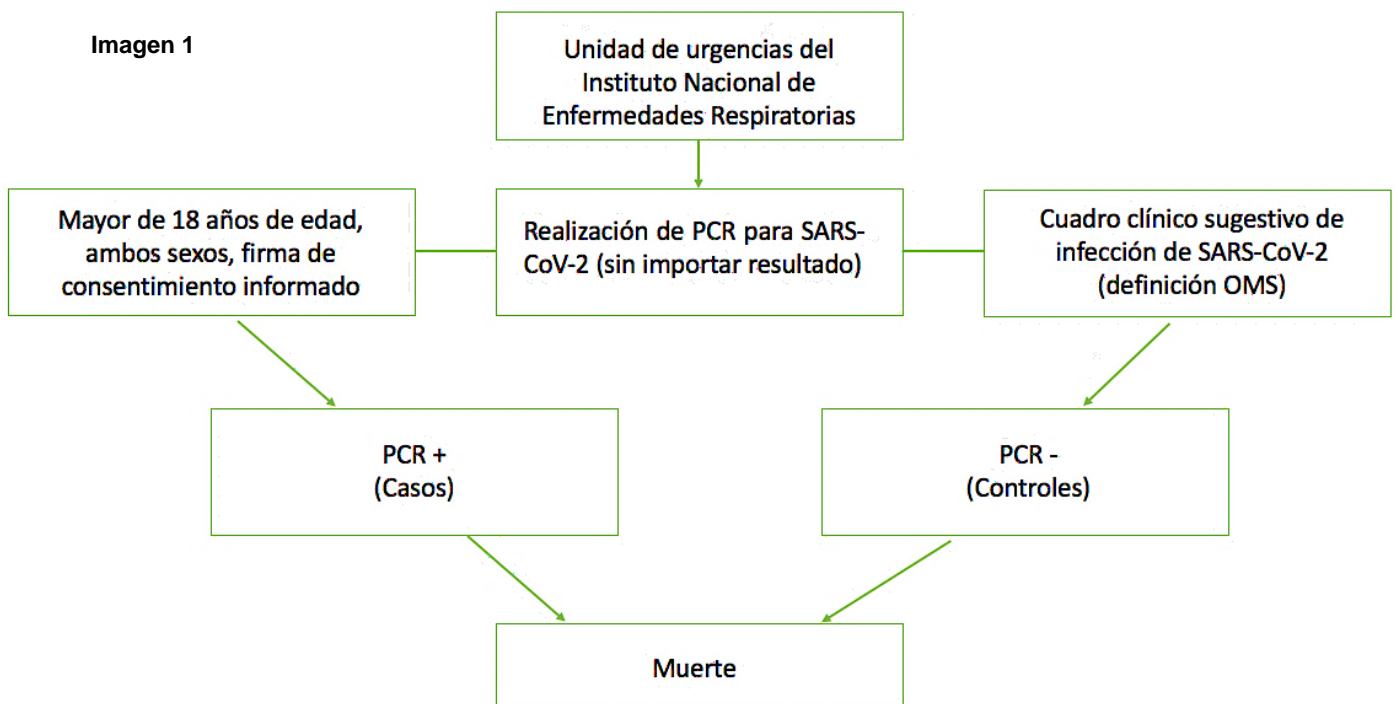
La fiebre puede ser medida en la consulta, medida por paciente o familia o bien percibida sin medición. La tos puede ser seca o con flemas, ambas de menos de 10 días de aparición con el fin de descartar tosedores crónicos. En caso de enfermos respiratorios, que pueden toser crónicamente, un incremento en la tos sería considerado equivalente.

B- ó bien tres o más de los siguientes síntomas: fiebre, tos, malestar general, fatiga, cefalea, mialgias, coriza, disnea, náusea, vómito, diarrea, alteración estado mental, anorexia.

Vacunación completa se consideró 14 días o más después de la última dosis.

Vacunación incompleta se consideró antes de los 14 días, y ausente si no se aplicó ninguna, o si el reclutamiento ocurrió sin vacunación o < 14 días de la primera dosis.

Imagen 1



Desenlaces

Primario

1- Efectividad vacunal global (de todas las vacunas en conjunto) para mortalidad.

Secundarios

1- Efectividad vacuna por vacuna para mortalidad hospitalaria.

2- Efectividad por esquema de vacunación (completo o incompleto).

Tamaño de la muestra

Se calculó un tamaño de muestra de 183 casos y 183 controles, relación 1:1.

El tamaño de muestra se calculó con base a la efectividad vacunal para estudios de casos y controles de pruebas negativas por la OMS.

La efectividad vacunal se calculó en 80%, precisión 20%, con una cobertura de vacunación del 51% (octubre 2021).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados en la plataforma de redcap.

El análisis se realizó por el paquete estadístico stataV13.

Las variables se describen de acuerdo a su distribución, las variables cuantitativas se describen en medias y desviación estándar, las variables cualitativas se describen en frecuencias y porcentajes. La comparación entre grupos se realizó a través de las pruebas estadísticas T-student y χ^2 .

Se describe la efectividad vacunal como: 1-OR. Se realizó la descripción de efectividad vacunal en su valor crudo y ajustada para mortalidad.

De igual forma se describió OR crudo y ajustado para mortalidad según el tipo de vacunación (vacunación completa e incompleta) y por diferente tipo de vacuna; a través de una regresión logística.

VARIABLES DE AJUSTE:

Edad, sexo, comorbilidades, tabaquismo, exposición a humo de biomasa, tipo de empleo (si es personal de salud en particular por mayor riesgo de contagio), exposiciones laborales, factores de riesgo personales (uso de transporte público, reuniones sociales), uso de medidas de prevención.

RESULTADOS

El estudio se realizó de mayo a diciembre 2021, 97 sujetos cumplieron los criterios de inclusión, 83 pacientes cumplieron criterios para casos y 14 para controles. Las características demográficas de la población se describen en la tabla 5.

La edad de los grupos fue similar, la mayor parte de la población en ambos grupos perteneció al sexo masculino. El peso y el IMC (índice de masa corporal) fue mayor para el grupo de los casos ($p=0.04$ y 0.01 respectivamente). 41% de los casos cumplieron con la definición de obesidad ($IMC >30 \text{ kg/m}^2$) con una $p=0.052$.

El resto de las comorbilidades y factores exposicionales fueron similares entre los grupos. La mayor parte de los controles estaban vacunados (71%) y con mayor prevalencia de esquemas completos incluyendo mayor cantidad de dosis (todos los controles tenían al menos 2 dosis).

Otros factores analizados que pudieron influir en la efectividad de las vacunas fueron los viajes realizados, la adherencia a las medidas de protección, el tener contacto con personas positivas a SARS CoV-2 u otros factores de riesgo personales como la profesión (personal de salud), el asistir a fiestas o reuniones en espacios cerrados. En el grupo de casos existió mayor cantidad de factores de riesgo personales, aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.06$); el resto de los factores fueron similares en ambos grupos.

Tabla 5. Características de la población			
Características	Casos (83)	Controles (14)	P
Edad (años)	62 (17)	60 (18)	0.74
Género, % (n)	61% (51)	71% (10)	0.54
Peso, kg	82 (21)	69 (31)	0.04
Talla, cm	165 (10)	163 (12)	0.44
IMC, kg/m²,	30 (6)	25 (8)	0.01
Al menos una comorbilidad, % (n)	59% (49)	93% (13)	0.054
Obesidad, % (n)	41% (34)	14% (2)	0.052
Diabetes, % (n)	34% (28)	36% (5)	0.88

Tabla 5. Continuación			
Características	Casos (83)	Controles (14)	P
Hipertensión arterial, % (n)	35% (29)	57% (8)	0.11
Enfermedad cardiovascular, % (n)	7% (6)	0	0.29
Tabaquismo activo o previo, % (n)	30% (25)	50% (7)	0.18
Tabaquismo activo, % (n)	6% (5)	7% (1)	0.73
Cigarros/ días	9 (14)	16 (26)	0.30
Exposición a biomasa	102 (66)	62 (66)	0.45
Al menos una vacuna COVID-19, % (n)	41% (34)	71% (10)	0.034
Esquema completo, % (n)	27% (22)	71% (10)	0.001
Esquema incompleto, % (n)	14% (12)	0	0.12
1 dosis, % (n)	19% (16)	0	-
2 dosis, % (n)	22% (18)	71% (10)	-
Viajes recientes, % (n)	11% (9)	7% (1)	0.65
Adherencia a medidas de protección, % (n)	39% (32)	43% (6)	0.12
Factores de riesgo personales, % (n)	24% (20)	29% (4)	0.06
Contacto con personas positivas a SARS CoV-2, % (n)	34% (28)	14% (2)	0.13

IMC: índice de masa corporal, kg/m²

Las variables continuas se expresan en promedio y desviación estándar; las variables cuantitativas se expresan en frecuencias y porcentajes.

En el modelo univariado el OR crudo obtenido para mortalidad en los sujetos que acuden a un hospital de referencia dependiendo del estatus de vacunación contra SARS-CoV-2 fue de 0.28 (IC 0.06 a 1.1); es decir, una efectividad reportada de 72% teniendo al menos una vacuna. El OR ajustado por edad, sexo y obesidad fue de 0.19 (IC 0.05 a 0.8); es decir, una efectividad del 81% teniendo al menos una vacuna. (Tabla 6)

Cuando se analiza por tipo de vacuna, la vacuna Pfizer tuvo un OR ajustado de 0.03 (IC 0.003- 0.33) con una efectividad del 97%, AstraZeneca tuvo un OR ajustado 0.019 (IC 0.002-0.24) con una efectividad del 98%, Spuntnik 0.017 (IC 0.0004-0.76) con una efectividad del 98%, para el resto de las vacunas Cansino, Sinovac, Moderna y aquellos que desconocían tipo de vacunas no hubo suficientes datos para analizarlos. (Tabla 6)

Se incluyó en el modelo la temporalidad, última aplicación de vacuna a tiempo de desenlace, mes de infección y mes de desenlace; sin embargo, no fue posible incorporarlas al modelo final por mínimos casos para cada uno de los meses.

Tabla 6. Efectividad en mortalidad por tipo de vacunación				
			Muerte	
	Efectividad cruda	OR crudo	Efectividad ajustada	OR ajustado (95% IC)
Al menos 1 vacuna	72%	0.28 (0.006-1.07)	81%	0.19 (IC 0.05-0.8)
Pfizer	93%	0.07 (0.01-0.34)	97%	0.03 (IC 0.003- 0.33)
Astrazeneca	92%	0.081 (0.01-0.46)	98%	0.019 (IC 0.002-0.24)
Sputnik	76%	0.24 (0.02-2.9)	98%	0.017 (IC 0.0004- 0.76)

Modelo ajustado: edad, sexo, obesidad.

DISCUSIÓN

Los casos de infección por SARS-CoV-2 aumentaron en México durante verano 2022 debido a la presencia de la variante delta. En nuestro estudio realizado de mayo a diciembre del 2021 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se encontró en el análisis de casos y controles de prueba negativa que la efectividad vacunal para mortalidad ajustada fue de 81%.

Como se describe en el estudio realizado por Aziz Sheikh titulado “Efectividad de la vacuna BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 contra mortalidad por la variante Delta” que valoró la eficacia vacunal para mortalidad, se observó que los que tenían entre 40 y 59 años, la efectividad de la vacuna contra la muerte por Covid-19 fue del 88 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 76 a 93) para ChAdOx1 nCoV-19 y del 95 % (IC del 95 %, 79 a 99) para BNT162b2; la efectividad de la vacuna fue del 90 % (IC 95 %, 84 a 94) y 87 % (IC 95 %, 77 a 93), respectivamente, entre los mayores de 60 años. En general, la efectividad de la vacuna contra la muerte por la variante delta 14 o más días después de la segunda dosis de la vacuna fue del 90 % (IC del 95 %, 83 a 94) para pfizer (BNT162b2) y del 91 % (IC del 95 %, 86 a 94) para astrazeneca (ChAdOx1 nCoV-19). Este estudio es el único a nivel mundial que valora la efectividad vacunal sobre mortalidad en la variante delta; en los sus resultados se observa una efectividad arriba del 90%, sin embargo, se enfocaron solamente en las 2 vacunas que tenían disponible en el país en ese momento, por el otro lado la población de estudio fue muy grande, por lo que el poder estadístico de este estudio es muy alto.

Existen otros estudios que evalúan la efectividad vacunal pero en otros aspectos como enfermedad sintomática, hospitalizaciones o enfermedad grave. Por mencionar algunos de ellos está el estudio realizado por el autor Lopez Bernal, llamado “Efectividad de las vacunas COVID-19 contra la variante Delta” en la que demostraron que la efectividad después de una dosis de vacuna con la variante delta fue de 30.7% (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 25,2 a 35,7), sin embargo, su objetivo principal fue la efectividad vacunal en enfermedad sintomática.

En otro estudio realizado por Malcolm Risk titulado “Efectividad comparativa de las vacunas contra la COVID-19 frente a la variante Delta” donde el objetivo principal fue la tasa de hospitalización en pacientes vacunados, se demostró que el riesgo de hospitalización por la COVID-19 en el período de la variante delta fue menor para los vacunados y que las vacunas en general tenían una efectividad del 76% para reducir hospitalizaciones (42).

Cuando se analiza vacuna por vacuna, en nuestro estudio se encuentra una efectividad de 97% para pfizer, 98% para astrazeneca y 98% para sputnik. Cuando se compara con el estudio mencionado previamente realizado en Escocia por Aziz Sheikh se encuentra que con la vacuna pfizer (BNT162b2) la efectividad fue del 88 % (IC del 95 %, 85,3 a 90,1) y con la vacuna astrazeneca (ChAdOx1 nCoV-19), la efectividad fue del 67,0 % (IC del 95 %, 61,3 a 71,8) las dos vacunas valoradas para mortalidad entre las que tenían la variante delta.

Existe un gran estudio realizado por Mohammed et al. donde evaluaron la efectividad de cada vacuna para infecciones, gravedad, hospitalización y mortalidad en general para todas las variantes desde alfa hasta omicron; sus resultados revelaron que las vacunas contra la COVID-19 redujeron con éxito las tasas de infecciones, la gravedad, la hospitalización y la mortalidad entre las diferentes poblaciones desde que comenzó la implementación de las vacunas. La vacuna de Pfizer/BioNTech fue la más estudiada entre las vacunas contra la COVID-19 con una efectividad >90 % contra la infección, la infección grave, la infección que requiere hospitalización y la mortalidad después de la segunda dosis.

La eficacia de la vacuna Moderna tras la segunda dosis fue >80% frente a infección, infección grave e infección que requirió hospitalización, la vacuna AstraZeneca después de la segunda dosis, tuvo una eficacia del 80,7 % después de la segunda dosis y del 74 % contra la infección después de la primera dosis. Una dosis única de la vacuna J&J fue >60 % efectiva contra la infección que requirió hospitalización y la mortalidad.

Para las vacunas Sputnik y Sinovac después de la segunda dosis, las eficacias de las dos últimas fueron del 60,1 % y 73,8 % (43).

Es importante señalar que actualmente no existen otros estudios que evalúen la efectividad de cada vacuna sobre la mortalidad en la variante delta y que la mayoría los estudios que se han publicado sobre la efectividad en infección y hospitalizaciones únicamente incluyen a la vacuna Pfizer (BNT162b2) y AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19).

LIMITACIONES

Las limitaciones de nuestro estudio incluyeron que se realizó solamente en un centro de reclutamiento. Además no alcanzamos el tamaño de muestra solicitado debido a los pocos registros de personas fallecidas en nuestro centro y a las escasas PCR negativas que se encontraban en ese registro.

El diseño retrospectivo de nuestro estudio nos pudo llevar a la pérdida de información debido a que ésta se saco de los expedientes electrónicos de los pacientes o nos guíabamos de la información que nos proporcionaba el familiar. Por último al ser un estudio de casos y controles de prueba negativa, se consideró como estándar de oro para el diagnóstico la PCR la cuál puede conferir falsos negativos, para limitar este fenómeno se incluyeron solo sujetos que tuvieran menos de 10 días del inicio de los síntomas, aunque esto tambien disminuyó la cantidad de pacientes reclutados aunque tuvieran síntomas sugestivos.

FORTALEZAS

En México no hay estudios de efectividad vacunal para mortalidad en ninguna variante. Nuestro estudio se realizó en un hospital de tercer nivel de atención, centro de referencia de enfermedades respiratorias en todo México donde se realiza atención completa a estas patologías y contamos con personal altamente calificado, se llevaron a cabo todos los protocolos calificados para la COVID-19.

Se evaluaron más de 6 vacunas y cómo actúan en población mexicana, a diferencia de la mayoría de los países donde tienen disponible 2 o 3 vacunas, en México se cuenta con la mayoría de las vacunas y se pudo realizar una evaluación más amplia al respecto.

Al final en nuestro estudio la efectividad fue significativa a pesar del tamaño de muestra, lo que también se puede apreciar en estudios similares.

CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos que contar con al menos una vacuna genera una efectividad para mortalidad mayor del 80% para la variante delta y con resultados similares para 3 de las principales vacunas que se aplicaron en nuestro país, sin embargo, el poder estadístico es bajo por las limitaciones del propio estudio. Se necesitan más estudios que valoren la eficacia de las vacunas sobre la mortalidad, estos hallazgos apoyarían los esfuerzos para la aceptación de la vacuna entre la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. abril de 2020;26(4):450-2.
2. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 22 de enero de 2021;70(3):95-9.
3. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. enero de 2021;224(1):35-53.e3.
4. Secretaría de Salud. Informe Técnico Diario e Informe Semanal COVID19 2022 [Internet]. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO. 2022. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737198/Informe_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.06.29.pdf
5. Forni G, Mantovani A, Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rappuoli R, et al. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. Cell Death Differ. 1 de febrero de 2021;28(2):626-39.
6. Montastruc JL, Biron P, Sommet A. Efficacy of COVID-19 vaccines: Several modes of expression should be presented in scientific publications. Fundam Clin Pharmacol. 1 de febrero de 2022;36(1):218-20.
7. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
8. Chan JFW, To KKW, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol. octubre de 2013;21(10):544-55.
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. marzo de 2021;19(3):141-54.
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 9 de julio de 2020;383(2):120-8.

11. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsharan E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 4 de noviembre de 2020;103(5):1783-96.
12. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 1 de enero de 2020;9(1):221-36.
13. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2009;7(3):226-36.
14. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovasc Pathol.* 1 de enero de 2021;50.
15. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 29 de octubre de 2020;383(18):1757-66.
16. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data — United States, 2020. *MMWR.* 2021;70(14):4.
17. Calzetta L, Ritondo BL, Coppola A, Matera MG, Di Daniele T, Rogliani P. Factors influencing the efficacy of COVID-19 vaccines: A quantitative synthesis of phase III trials. *Vaccines.* 1 de abril de 2021;9(4).
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 de diciembre de 2020;383(27):2603-15.
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. 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.* enero de 2021;397(10269):99-111.
20. González S, Olszewicki S, Salazar M, Calabria A, Regairaz L, Marín L, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine.* octubre de 2021;40:101126.
21. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al.

Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2 de septiembre de 2021;385(10):875-84.

22. Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Smith B, Cahn PE, Ruiz-Palacios GM, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. enero de 2022;399(10321):237-48.

23. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 10 de junio de 2021;384(23):2187-201.

24. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 4 de febrero de 2021;384(5):403-16.

25. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Global situation. 2022. Disponible en: <https://covid19.who.int/>

26. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States—Challenges and Opportunities. *JAMA*. 16 de marzo de 2021;325(11):1037.

27. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 12 de agosto de 2021;385(7):585-94.

28. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. diciembre de 2020;11(1):29.

29. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 29 de abril de 2020;8:152.

30. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. marzo de 2021;93(3):1449-58.

31. Romano SD, Blackstock AJ, Taylor EV, El Burai Felix S, Adjei S, Singleton CM, et al. Trends in Racial and Ethnic Disparities in COVID-19 Hospitalizations, by Region —

United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 16 de abril de 2021;70(15):560-5.

32. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pournali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* agosto de 2021;46:382-91.

33. Ziemba R, Campbell KN, Yang TH, Schaeffer SE, Mayo KM, McGann P, et al. Excess Death Estimates in Patients with End-Stage Renal Disease — United States, February–August 2020. 2021;70(22):5.

34. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.* diciembre de 2020;24(1):422.

35. Fernández-Prada M, García-González P, García-Morán A, Ruiz-Álvarez I, Ramas-Díez C, Calvo-Rodríguez C. Personal and vaccination history as factors associated with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 10 de septiembre de 2021;157(5):226-33.

36. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* julio de 2020;28(7):1195-9.

37. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet.* mayo de 2020;395(10238):1705-14.

38. Iannelli A, Favre G, Frey S, Esnault V, Gugenheim J, Bouam S, et al. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. *Obes Surg.* noviembre de 2020;30(11):4615-7.

39. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* febrero de 2021;76(2):428-55.

40. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, et al. Risk Factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System [Internet]. *Epidemiology;* 2020 jul [citado 13 de junio de 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.27.20161810>

41. Sheikh A, Robertson C, Taylor B. BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine

Effectiveness against Death from the Delta Variant. *N Engl J Med.* 2 de diciembre de 2021;385(23):2195-7.

42. Risk M, Shen C, Hayek SS, Holevinski L, Schiopu E, Freed G, et al. Comparative Effectiveness of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines Against the Delta Variant. *Clin Infect Dis.* 7 de febrero de 2022;ciac106.

43. Mohammed I, Nauman A, Paul P, Ganesan S, Chen KH, Jalil SMS, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* 31 de enero de 2022;18(1):2027160.