

Journal Pre-proof



Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos

Juan Carlos Rodríguez-Borregán MD pH.D Elena Cuenca-Fito MD
Yhivian Peñasco MD pH.D Carmen Huertas Marín MD Trinidad
Dierssen-Soto MD pH.D Alba Fernandez MD Raquel
Ferrero-Franco RN Alejandro González-Castro MD Dr

PII: S0025-7753(23)00242-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medcli.2023.04.022>

Reference: MEDCLI 6281

To appear in: *Medicina Clinica*

Received Date: 2 March 2023

Accepted Date: 9 April 2023

Please cite this article as: Rodríguez-Borregán JC, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, Marín CH, Dierssen-Soto T, Fernandez A, Ferrero-Franco R, González-Castro A, Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos, *Medicina Clínica* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.04.022>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2023 Published by Elsevier.

- **Primera página.**

- **Título:**

Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos

Retrospective study of the effect of vaccination against SARS-CoV-2 in seriously ill patients admitted to an intensive care unit

- **Autores:**

Juan Carlos Rodríguez-Borregán^a, MD;., pH.D.; Elena Cuenca-Fito^a, MD.; Yhivian Peñasco^a, MD., pH.D.; Carmen Huertas Marín^a, MD.; Trinidad Dierssen-Soto^b, MD., pH.D.; Alba Fernandez^a, MD.; Raquel Ferrero-Franco^c RN.; Alejandro González-Castro^a, MD.

^a Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^b Departamento de Estadística y Salud Pública. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. España.

^c Servicio Cantabro de Salud. España.

- **Número total de palabras:** 2500

- **Autor para la correspondencia:**

Dr. Alejandro Gonzalez Castro.

Secretaria UCIG-A. Pabellon 17 -1. Avda. Valdecilla s/n. 39008 Santander.

Nº tfno.: 942 202520 (ext 73334) ; Nº fax: 942 315446; email: e409@humv.es

- Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la realización de este trabajo.

- El trabajo presentado no ha tenido ninguna fuente de financiación.

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las directrices internacionales para la investigación médica en seres humanos. Se obtuvo la aprobación del Comité de Etica para Ensayos clínicos local, de Cantabria.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito/telefónico de todos los participantes/responsables antes de su inclusión en el estudio, y se les informó claramente sobre los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio. También se garantizó la confidencialidad y privacidad de los datos recopilados durante el estudio.

Los manejos de los datos se realizaron de acuerdo con las leyes y regulaciones locales, así como con las normas éticas internacionales. Los datos se recopilaron y analizaron de manera imparcial, y se excluyó cualquier sesgo o conflicto de intereses. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relevantes en relación con este trabajo.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de contribuir al conocimiento científico en el área de la medicina y la salud, y se hizo todo lo posible para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios para los participantes. Además, los resultados del estudio se presentan de manera clara y precisa, sin exageración ni distorsión.

Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos.

Resumen:

Antecedentes y objetivo: Planteamos nuestro trabajo con el objetivo de comparar las características clínico epidemiológicas, la estancia en la UCI y la mortalidad de pacientes con COVID-19 que ingresaron en la UCI con vacunación completa, incompleta o sin vacunar.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de cohortes (Marzo 2020-Marzo 2022). Los pacientes fueron clasificados en pacientes no vacunados, pauta de vacunación completa y pauta de vacunación incompleta. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra, un análisis multivariable de la supervivencia ajustando un modelo de regresión de Cox y un análisis de supervivencia a 90 días con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte.

Resultados: Fueron analizados los 894 pacientes: 179 con una pauta de vacunación completa, 32 con una pauta incompleta y 683 no estaban vacunados. Los enfermos vacunados presentaron con menor frecuencia (10% frente al 21% y 18%) un SDRA grave. La curva de supervivencia, no presentó diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 90 días entre los grupos estudiados ($p=0,898$). En el análisis de regresión de COX, únicamente la necesidad de VM durante el ingreso y el valor de LDH (por unidad de medida) en las primeras 24 horas de ingreso se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 90 días (HR: 5,78; IC95%: 1,36-24,48); $p=0,01$ y HR: 1,01; IC95%: 1,00-1,02; $p=0,03$ respectivamente.

Conclusiones: Los pacientes vacunados frente al COVID-19 con enfermedad grave por SARS-CoV-2 presentan unas tasas de SDRA grave y de VM menores que las de aquellos pacientes no vacunados

Palabras clave: vacunación; COVID-19; SARS-CoV-2; cuidados intensivos; ventilación mecánica; mortalidad.

Retrospective study of the effect of vaccination against SARS-CoV-2 in severe patients admitted to an intensive care unit.

Abstract:

Background and objective: Our study aims to compare the clinical and epidemiological characteristics, length of stay in the ICU, and mortality rates of COVID-19 patients admitted to the ICU who are fully vaccinated, partially vaccinated, or unvaccinated.

Patients and methods: Retrospective cohort study (March 2020-March 2022). Patients were classified into unvaccinated, fully vaccinated, and partially vaccinated groups. We initially performed a descriptive analysis of the sample, a multivariable survival analysis adjusting for a Cox regression model, and a 90-day survival analysis using the Kaplan-Meier method for the death time variable.

Results: A total of 894 patients were analyzed: 179 with full vaccination, 32 with incomplete vaccination, and 683 were unvaccinated. Vaccinated patients had a lower incidence (10% vs. 21% and 18%) of severe ARDS. The survival curve did not show any differences in the probability of surviving for 90 days among the studied groups ($p=0.898$). In the Cox regression analysis, only the need for mechanical ventilation during admission and the value of LDH (per unit of measurement) in the first 24 hours of admission were significantly associated with mortality at 90 days (HR: 5.78; 95% CI: 1.36-24.48); $p=0.01$ and HR: 1.01; 95% CI: 1.00-1.02; $p=0.03$, respectively.

Conclusions: Patients with severe SARS-CoV-2 disease who are vaccinated against COVID-19 have a lower incidence of severe ARDS and mechanical ventilation than unvaccinated patients.

Keywords: vaccination; COVID-19; SARS-CoV-2; intensive care unit; mechanical ventilation; mortality.

Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos.

Introducción:

La pandemia de COVID-19 ha causado una crisis sanitaria global sin precedentes [1]. En todo el mundo, se han registrado altas tasas de hospitalización y mortalidad debido a la enfermedad. Desde el comienzo de la pandemia, se han implementado diversas medidas para prevenir la propagación del virus, incluyendo la vacunación [2].

La vacunación ha sido reconocida como una medida importante para prevenir la propagación del virus y reducir la gravedad de la enfermedad en pacientes infectados [3]. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre la efectividad de la vacuna en prevenir el ingreso en la UCI y la mortalidad en pacientes que ya han recibido la vacuna [4]. Esta incertidumbre se debe en parte a la evolución constante del virus y a la aparición de variantes que pueden ser más resistentes a las vacunas existentes.

El análisis de los pacientes que requirieron ingreso en UCI por la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 puede ayudar a comprender mejor la efectividad de la vacuna en la prevención de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Estos análisis también pueden proporcionar información valiosa sobre los grupos de pacientes que pueden requerir una atención especial y una vigilancia más estrecha después de la vacunación [5].

En este contexto planteamos nuestro trabajo con el objetivo de comparar las características clínico epidemiológicas, la estancia en la UCI y la mortalidad de pacientes con COVID-19 que ingresaron en la UCI con vacunación completa, incompleta o sin vacunar.

Método:

Estudio retrospectivo de cohortes de todos los casos hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 con ingreso en UCI entre Marzo de 2020 y Marzo de 2022. Los datos se obtuvieron del registro de la cohorte de pacientes COVID-19 de un servicio de medicina

intensiva en un hospital de tercer nivel. Previa aprobación del Comité de Ética en Investigación local y la obtención (escrita y/o telefónica) del consentimiento informado de los pacientes/representantes legales.

Fueron criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, diagnóstico confirmado de enfermedad por SARS-CoV-2 en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario y necesidad de ingreso en la UCI. Fueron criterios de exclusión la falta de consentimiento informado y los registros con errores en las recogidas de las variables de análisis.

Se registraron variables clínico-demográficas de los enfermos: fecha de ingreso en UCI, edad en años naturales en el momento de ingreso en UCI, sexo (variable dicotómica hombre o mujer), estado de vacunación; co-morbilidades (como variables dicotómicas: Si ó No; Hipertensión arterial (HTA): diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual; Obesidad: índice de masa corporal diagnosticado previamente en la historia clínica o descrito ≥ 30 ; Diabetes mellitus: diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual (no diferenciación en tipo I ó II); Dislipemia: diagnosticada en la historia clínica como hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia previo al ingreso actual; Fumador: diagnosticada en la historia clínica previo al ingreso actual como fumador activo o recogido durante la anamnesis a paciente o familiares); biomarcadores analizados (primer valor) como variables continuas recogidas en las primeras 24 horas de ingreso en UCI: creatin quinasa (CK en unidades/litro (U/L), rango de referencia de normalidad: 46 - 171), dímero-D (DD en ng/mL, rango normal de referencia: 0 - 500), ferritina (en ng/mL, rango de referencia de normalidad: 22 - 322), interleuquina-6 (IL-6, en pg/ml, rango de referencia de normalidad valores <40 pg/ml), proteína C reactiva (PCR en mg/dL, rango de normalidad: $\leq 0,5$), troponina I ultrasensible en suero (en ng/L, rango de normalidad: ≤ 40), lactato deshidrogenasa (LDH en unidades/litro (U/L), rango de referencia de normalidad: 120-246); determinación del cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspiratoria de oxígeno (P/F) como variable continua en el momento de ingreso en UCI; terapias requeridas durante el ingreso en UCI como variables dicotómicas si/no: cánulas nasales de alto flujo (CNAF), ventilación mecánica (VM), empleo de la posición de decúbito prono como medida terapéutica, empleo de corticoides, remdensivir, plasma y tocilizumab como tratamientos antiviral, empleo de terapias de remplazo renal continuo (TRRC) por insuficiencia renal; y variables evolutivas: días de ventilación mecánica en días como variable continua, estancia en UCI en días como variable continua.

Se realizó el seguimiento de los pacientes durante 90 días desde el momento de ingreso en la UCI o hasta su fallecimiento (hecho que se produjese primero).

Los pacientes fueron clasificados en pacientes no vacunados, pacientes con pauta de vacunación completa y pacientes con pauta de vacunación incompleta. Para ello se siguieron las siguientes directrices [6-11]:

Vacunación completa: Se consideró que un paciente había completado la vacunación contra el COVID-19 cuando había recibido todas las dosis necesarias según el tipo de vacuna que se le haya administrado (incluyendo las dosis de refuerzo cuando correspondía según el calendario vacunal). Así, la vacunación completa se definió como:

Pfizer-BioNTech: Dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de al menos 21 días entre ellas.

Moderna: Dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de al menos 28 días entre ellas.

AstraZeneca: Dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de entre 4 y 12 semanas entre ellas.

Janssen: Una sola dosis de la vacuna.

Vacunación incompleta: Se considera que un paciente tenía una vacunación incompleta contra el COVID-19 si no había recibido todas las dosis necesarias según el tipo de vacuna que se le haya administrado. Así, la vacunación incompleta se definió como:

Pfizer-BioNTech: Una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 21 días entre ellas.

Moderna: Una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 28 días entre ellas.

AstraZeneca: Una sola dosis de la vacuna o dos dosis con un intervalo menor a 4 semanas o mayor a 12 semanas entre ellas.

Janssen: No se considera vacunación incompleta ya que es una vacuna de dosis única.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de la muestra donde las variables categóricas se presentan como el valor y su porcentaje; y como mediana y sus percentiles 25-75 (p25-75) para las variables cuantitativas continuas. Las comparaciones de porcentajes entre los grupos se realizaron mediante tablas de contingencia y chi cuadrado, para el análisis de las variables continuas se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariable de la supervivencia ajustando un modelo de regresión de Cox ((método: Forward; introducción de variables al modelo si $p < 0,05$ y exclusión de variables si $p > 0,2$; estado: fallecimiento en UCI a los 90 días; utilizando como covariables: la edad, el sexo, el estado de vacunación, el periodo de tiempo, los biomarcadores analizados, la necesidad de VM y el empleo de corticoides). Para todos los análisis, la significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Se efectuó un análisis de supervivencia a 90 días con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte (Log-rank test).

Resultados:

Durante el periodo analizado ingresaron un total de 911 enfermos en la UCI-COVID. Fueron analizados los 894 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Sus principales características se muestran en la tabla 1.

Se consideró que 179 pacientes cumplían con una pauta de vacunación completa, 32 con una pauta incompleta y 683 no estaban vacunados. Se evidenció una distribución heterogénea ($p < 0,05$) entre los tres grupos de pacientes y el periodo de tiempo estudiado (oleadas), así como diferencias significativas en la edad media de los pacientes, comorbilidades y biomarcadores analizados (tabla 2).

Los enfermos vacunados presentaron con menor frecuencia (10% frente al 21% y 18%) un SDRA grave frente a los pacientes no vacunados o con vacunación incompleta; se encontraron diferencias significativas en el empleo de la VM y diferentes terapias entre los grupos estudiados (tabla 3)

No se encontraron diferencias significativas en los días de ventilación mecánica y la estancia en UCI (tabla 4). Tampoco se evidenciaron diferencias en las mortalidades a 28 y 60 días. No falleció ningún enfermo analizado entre los 60 y 90 días de seguimiento. La curva de supervivencia, no expresó diferencias en la probabilidad de sobrevivir a los 90 días entre los grupos estudiados (Longrank test $p = 0,898$) (figura 1).

En el análisis de regresión de COX, únicamente la necesidad de VM durante el ingreso y el valor de LDH (por unidad de medida) en las primeras 24 horas de ingreso se

asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 90 días (HR: 5,78; IC95%: 1,36-24,48); $p=0,01$ y HR: 1,01; IC95%: 1,00-1,02; $p=0,03$ respectivamente.

Discusión:

Las vacunas frente al COVID-19 han demostrado ser altamente efectivas en prevenir la enfermedad grave, la hospitalización y la muerte por COVID-19 en estudios clínicos. Sin embargo, ninguna vacuna es 100% efectiva, y algunos pacientes vacunados aún pueden contraer la enfermedad y desarrollar un proceso grave y potencialmente mortal [12]. La duración de la estancia en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica son medidas importantes para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave.

En este contexto, presentamos un estudio comparativo de las características y los datos evolutivos más importantes de pacientes que ingresaron en una UCI en un hospital de tercer nivel durante las seis olas de la pandemia reconocidas hasta el momento en España.

En primer lugar, nos gustaría destacar la distribución heterogénea de los pacientes analizados en virtud de las diferentes olas de la pandemia y los diferentes tratamientos que se recibieron en función de la etapa de la pandemia en la que los pacientes fueron ingresados. Situación que era esperable ya que el conocimiento y la experiencia médica en el manejo de la enfermedad y la disponibilidad de tratamientos mejoraron a lo largo del tiempo. No obstante, a pesar de ser esperable, consideramos importante considerar la distribución desigual de pacientes vacunados y no vacunados en la UCI en la interpretación de los datos y resultados de todas las investigaciones relacionados con la COVID-19 [13,14].

En nuestros resultados encontramos una importante disparidad en la edad y las comorbilidades entre los grupos comparados. Estos datos están en consonancia con artículos previos que evidenciaron que, en comparación con los pacientes no vacunados, los pacientes vacunados que requerían cuidados intensivos y ventilación mecánica tenían una edad promedio más avanzada y una mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión y diabetes. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la

duración de la ventilación mecánica o la estancia hospitalaria entre los dos grupos [15, 16]. Está demostrado que las personas mayores y las que tienen ciertas comorbilidades pueden tener una respuesta inmunitaria más débil a la vacuna, lo que puede reducir su protección contra la enfermedad grave. También hay que considerar la posibilidad que la protección de la vacuna puede disminuir con el tiempo, lo que puede ser especialmente relevante para las personas mayores que aun siendo considerada la pauta de vacunación completa, recibieron la vacuna hacía cierto tiempo [17].

En términos de la duración de la estancia en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes vacunados y no vacunados con COVID-19 grave, se encuentran resultados heterogéneos en la bibliografía. Un importante estudio retrospectivo que analizó tres grupos de pacientes de edades entre 18 y 65 años, hospitalizados por COVID-19 entre septiembre y diciembre de 2021: no vacunados, parcialmente vacunados y completamente vacunados; en el que se incluyeron un total de 854 pacientes, con una edad media de $47,9 \pm 10,6$ años y 474 pacientes (55,5%) eran hombres: 230 pacientes (26,9%) estaban completamente vacunados, 97 (11,3%) estaban parcialmente vacunados y 527 (61,7%) no estaban vacunados. De los pacientes completamente vacunados, el 67% ($n = 153$) fueron vacunados con CoronaVac y el 33% ($n = 77$) fueron vacunados con Pfizer-BioNTech. Todos los pacientes ($n = 97$) con una sola dosis fueron vacunados con Pfizer-BioNTech. Ciento trece (13,2%) pacientes fueron trasladados a la UCI. Cien (11,7%) pacientes fueron intubados y 77 (9,0%) pacientes fallecieron. La edad avanzada ($P = 0,028$, IC del 95% = 1,00-1,07, OR = 1,038) y un índice de comorbilidad de Charlson (CCI) más alto ($P < 0,001$, IC del 95% = 1,20-1,69, OR = 1,425) se asociaron con un aumento de la mortalidad, mientras que estar completamente vacunado ($P = 0,008$, IC del 95% = 0,23-0,80, OR = 0,435) se asoció con la supervivencia en el análisis multivariante. La vacunación con la dosis completa redujo la necesidad de ingreso a la UCI en un 49,7% (IC del 95% = 17-70) y la mortalidad en un 56,5% (IC del 95% = 20-77). Cuando se evaluó el grupo completamente vacunado, se encontró que la muerte se observó con más frecuencia en pacientes con $CCI > 3$ (19,1 vs 5,8%, $P < 0,01$, OR = 3,7) [18].

Por otro lado, un estudio realizado en Reino Unido, donde se comparó la duración de la estancia en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 grave que habían sido vacunados y no vacunados; los resultados indicaron que, si bien la duración de la estancia en la UCI fue similar entre los dos grupos, como ocurre en

nuestro trabajo los pacientes vacunados tenían una menor probabilidad de requerir ventilación mecánica y una tasa de mortalidad más baja en comparación con los pacientes no vacunados [19]. En el mismo sentido, otro estudio realizado en España encontró resultados similares, con pacientes vacunados con COVID-19 grave que requerían menos ventilación mecánica y tenían una tasa de mortalidad más baja en comparación con los pacientes no vacunados [20].

Como se ha visto, a pesar de la vacunación contra el COVID-19, algunos pacientes gravemente enfermos pueden seguir requiriendo ventilación mecánica y tener una estancia en la UCI tan prolongada como los pacientes no vacunados. La explicación fisiopatológica de estos hallazgos es compleja, en la que intervienen muchas variables: en primer lugar la presencia de variantes del virus SARS-CoV-2 que pueden escapar parcialmente de la respuesta inmunitaria inducidas por las diferentes vacunas; estas variantes pueden tener una carga viral más alta y desencadenar una respuesta inflamatoria más intensa en el cuerpo, lo que puede prolongar la necesidad de ventilación mecánica y la estancia en la UCI [21,22]. La presencia de comorbilidades en pacientes vacunados que contribuyen a su enfermedad grave (la edad avanzada, la obesidad, la diabetes) y pueden no estar completamente protegidos por la vacuna [23,24]. También es posible que la vacuna no sea efectiva en algunos pacientes con un sistema inmunológico comprometido, como aquellos que reciben terapia inmunosupresora. En estos pacientes, la respuesta inmunitaria puede ser insuficiente para controlar la infección y prevenir la necesidad de ventilación mecánica y la estancia en la UCI [25].

La finalidad de la vacunación contra el COVID-19 es mejorar el resultado de la enfermedad al reducir la gravedad de la misma y mejorar la respuesta inmune. Los pacientes vacunados con COVID-19 grave pueden experimentar una respuesta inmune más rápida y efectiva que los pacientes no vacunados, lo que reduce la carga viral en el cuerpo y la inflamación sistémica. La respuesta inmunitaria adaptativa generada en los pacientes vacunados reduce la replicación del virus y la liberación de más partículas virales en el cuerpo, lo que disminuye la carga viral y evita el daño tisular en los órganos. La carga viral reducida y la disminución de la inflamación son importantes para prevenir el daño pulmonar, que es la causa principal de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 grave [26,27].

Nuestro trabajo presenta las limitaciones propias de un análisis retrospectivo de un solo centro. Además es importante tener en cuenta que la definición de vacunación completa e incompleta puede cambiar con el tiempo en diferentes regiones en nuestro ámbito a medida que se actualizan las recomendaciones y protocolos de vacunación. Cada país puede tener sus propias definiciones y pautas de vacunación. Por lo tanto, nuestros resultados pueden no ser extrapolables a otros centros.

Conclusiones:

Los pacientes vacunados frente al COVID-19 con enfermedad grave por SARS-CoV-2 presentan unas tasas de SDRA grave y de VM menores que las de aquellos pacientes no vacunados. Sin embargo, no se evidencian diferencias ni en los días de VM, los días de UCI y la mortalidad.

Bibliografía:

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00546-3
2. Bar-Zeev N, Inglesby T. COVID-19 vaccines: early success and remaining challenges. *Lancet*. 2020; 396: 868-869. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31867-5.
3. Bernal JL, 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*. 2021; 385: 1091-1093. doi: 10.1056/NEJMc2108891.
4. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021; 2: e13-e22. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00069-0.
5. Mosconi G, Fantini M, Righini M, Flachi M, Semprini S, Hu L, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccination in Dialysis Patients: Epidemiological Analysis and Evaluation of the Clinical Progress. *J Clin Med*. 2022; 11: 4723. doi:10.3390/jcm11164723
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/index.html>

7. EMA. COVID-19 Vaccine Moderna. Available at:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
8. EMA. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Available at:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of AstraZeneca COVID-19 Vaccine. Available at:
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/astrazeneca/index.html>
10. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen. Available at:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of Janssen COVID-19 Vaccine. Available at:
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/janssen/index.html>
12. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
13. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323: 1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
14. Foti G, Giannini A, Bottino N, Castelli GP, Cecconi M, Grasselli G, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Management of critically ill patients with COVID-19: suggestions and instructions from the coordination of intensive care units of Lombardy. *Minerva Anestesiol*. 2020; 86: 1234-1245. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14762-X.
15. Balachandran S, Moni M, Sathyapalan DT, Varghese P, Jose MP, Murugan MR, et al. A comparison of clinical outcomes between vaccinated and vaccine-naïve patients of COVID-19, in four tertiary care hospitals of Kerala, South India. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2022; 13: 100971. doi: 10.1016/j.cegh.2022.100971.

16. Rovida F, Esposito GL, Rissone M, Novelli V, Cutti S, Muzzi A, et al. Characteristics and outcomes of vaccinated and nonvaccinated patients hospitalized in a single Italian hub for COVID-19 during the Delta and Omicron waves in Northern Italy. *Int J Infect Dis.* 2022; 122: 420-426. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.028.
17. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 385: 320-329. doi: 10.1056/NEJMoa2107058.
18. Ozdemir YE, Kizilcay B, Sonmezisik M, Tarhan MS, Borcak D, Sahin Ozdemir M, et al. Evaluation of clinical outcomes of vaccinated and unvaccinated patients with hospitalization for COVID-19. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2022; 69: 270-276. doi: 10.1556/030.2022.01860.
19. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, Chevinsky JR, DeSisto CL, Pennington AF, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 1695-1699. doi: 10.15585/mmwr.mm6945e2.
20. Grapsa E, Adamos G, Andrianopoulos I, Tsolaki V, Giannakoulis VG, Karavidas N, et al. Association Between Vaccination Status and Mortality Among Intubated Patients With COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022; 5: e2235219. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35219.
21. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2021; 27: 917-924. doi: 10.1038/s41591-021-01318-5.
22. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021; 184: 2372-2383. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013.
23. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed February 28, 2023.

24. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021; 50: 279-283. doi: 10.1093/ageing/afaa274.
25. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, et al. 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; 22: 765-778. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
26. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al; mRNA-1273 Study Group. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2427-2438. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.
27. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020; 52: 910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.

Tablas:**Tabla 1:** Principales variables de la cohorte analizada.

	Total de enfermos n=894
<i>Periodo de tiempo</i>	
<i>1ª oleada, n (%)</i>	67 (7,5%)
<i>2ª oleada, n (%)</i>	161 (18%)
<i>3ª oleada, n (%)</i>	185 (27%)
<i>4ª oleada, n (%)</i>	130 (14,5%)
<i>5ª oleada, n (%)</i>	130 (14,5%)
<i>6ª oleada, n (%)</i>	221 (24,5%)
<i>Edad (años), mediana (p25-75)</i>	64 (53-72)
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	624 (70%)
<i>HTA, n(%)</i>	392 (44%)
<i>Obesidad, n(%)</i>	146 (16%)
<i>Diabético, n (%)</i>	174 (19%)
<i>Dislipemia, n (%)</i>	197 (22%)
<i>Fumador, n (%)</i>	266 (30%)
<i>Motivo principal de ingreso IRA, n (%)</i>	775 (88%)
<i>P/F al ingreso en UCI, mmHg, mediana (p25-p75)</i>	146 (114-187)
<i>Necesidad de VMI, n (%)</i>	571 (64%)
<i>Terapia decubito prono, n (%)</i>	300 (33%)
<i>Empleo de corticoides, n (%)</i>	654 (73%)
<i>Días de VM, Mediana (p25-p75)</i>	9 (5-16)
<i>Estancia UCI (días), Mediana (p25-p75)</i>	9 (4-17)

P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; IRA: insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla 2: Comparación de las características clínico-epidemiológicas de los enfermos categorizadas por grupos estudiados.

	No vacunado, n=683	Vacunación incompleta, n=32	Vacunados, n=179	p
Periodo de tiempo:				<0,05
<i>1ª oleada, n (%)</i>	67 (10 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
<i>2ª oleada, n (%)</i>	161 (23 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
<i>3ª oleada, n (%)</i>	184 (27 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	
<i>4ª oleada, n (%)</i>	119 (17 %)	11 (34 %)	0 (0 %)	
<i>5ª oleada, n (%)</i>	73 (11 %)	12 (37 %)	45 (25 %)	
<i>6ª oleada, n (%)</i>	79 (11 %)	9 (28 %)	133 (74 %)	
Comorbilidades				
<i>Edad (años), mediana (p25-75)</i>	63 (52-72)	61 (53-71)	67 (60-73)	<0,05
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	470 (69 %)	21 (65 %)	133 (74 %)	0,31
<i>HTA, n(%)</i>	269 (39 %)	13 (40 %)	110 (61 %)	<0,05
<i>Obesidad, n(%)</i>	112 (16 %)	7 (21 %)	27 (15 %)	0,63
<i>Diabético, n (%)</i>	117 (17 %)	5 (15 %)	52 (29 %)	<0,05
<i>Dislipemia, n (%)</i>	184 (27 %)	7 (22 %)	6 (3 %)	<0,05
<i>Fumador, n (%)</i>	168 (24 %)	11 (34 %)	87 (48 %)	<0,05
Biomarcadores analizados				
<i>CK (mediana p27-75)</i>	110 (55-299)	192 (51-367)	94 (53-219)	0,47
<i>Dimero D, (mediana p27-75)</i>	896 (553- 1730)	650 (511-1140)	898 (498- 1579)	0,18
<i>Ferritina (mediana p27-75)</i>	932 (475- 1439)	594 (274-1511)	778 (278- 1271)	0,04
<i>IL-6 (mediana p27- 75)</i>	61 (19-135)	52 (15-135)	22 (7-44)	<0,05
<i>PCR, media (DE)</i>	10 (4-18)	12 (6-13)	10 (3-19)	0,70

Troponina (mediana p25-75)	12 (5-41)	5 (3-23)	20 (8-53)	0,03
LDH (mediana p27-75)	378 (299-466)	376 (325-467)	339 (250-438)	0,01

Tabla 3: Análisis comparativo entre grupos de las principales variables asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda y acciones terapéuticas en UCI.

	No vacunado, n=683	Vacunación incompleta, n=32	Vacunados, n=179	p
SDRA leve	80 (12 %)	5 (18 %)	16 (10 %)	<0,05
SDRA mod	405 (63 %)	17 (61 %)	88 (58 %)	0,08
SDRA grave	135 (21 %)	5 (18 %)	16 (10 %)	<0,05
P/F ingreso en UCI, mmHg, Mediana (p25-75)	143 (109-180)	155 (113-184)	159 (126-238)	<0,05
Empleo previo CNAF, n(%)	384 (56 %)	16 (50 %)	85 (44 %)	0,10
Necesidad de VM, n(%)	454 (66 %)	19 (59 %)	98 (54 %)	0,01
Terapia decúbito prono, n (%)	266 (39 %)	6 (18 %)	28 (16 %)	<0,05
Empleo de Rendesivir, n(%)	67 (10 %)	2 (6 %)	6 (3 %)	0,01
Empleo corticoides, n(%)	512 (75 %)	26 (81%)	116 (65 %)	0,01
Empleo de Plasma	177 (26 %)	3 (9 %)	0 (0 %)	<0,05
Empleo de Tocilizumab	154 (22 %)	6 (18 %)	27 (15 %)	0,08

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; P/F: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, CNAF: oxigenoterapia de alto flujo, VM: ventilación mecánica; TRRC: terapias de reemplazo renal continuo.

Tabla 4: Principales variables evolutivas analizadas entre los diferentes grupos categorizados en virtud del nivel de vacunación.

	No vacunado, n=683	Vacunación incompleta, n=32	Vacunados, n=179	<i>p</i>
<i>Días de VM, mediana (p25-p75)</i>	9 (4-16)	9 (7-15)	9 (6-18)	0,30
<i>Estancia UCI (días) Mediana (p25-p75)</i>	9 (4-17)	9 (3-16)	7 (3-15)	0,08
<i>Mortalidad 28 días</i>	76 (11 %)	3 (9 %)	18 (10 %)	0,88
<i>Mortalidad 60 días</i>	101 (15 %)	5 (16 %)	23 (12 %)	0,78

VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

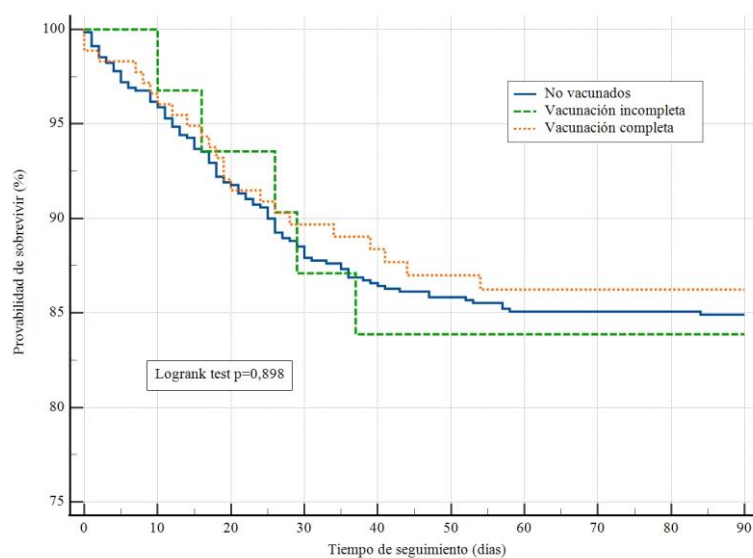
Figuras:

Figura 1- Curva de supervivencia Kaplan-Meier a 90 días categorizada por grupos analizados.