



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Impacto de la vacunación para SARS-CoV2
en pacientes hospitalizados por COVID-19

Alumna: Celia Franco Maseres

Tutor: Dr. Enrique Bernal Morell

Curso: 2021-2022

LISTA DE ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

HR: Hazard Ratio

HRa: Hazard Ratio ajustada

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

ORa: Odds Ratio ajustada

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SARS-CoV2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

SDRA: Síndrome de Distress Respiratorio Agudo

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment

TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

TVP: Trombosis Venosa Profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

INDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
2. ABSTRACT AND KEYWORDS	3
3. INTRODUCCIÓN	5
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
6. RESULTADOS	14
7. DISCUSIÓN.....	20
8. CONCLUSIONES	23
9. BIBLIOGRAFÍA	24



1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: Actualmente, las diferentes vacunas frente a SARS-CoV2 han reducido la transmisión, el riesgo de hospitalización y las muertes por COVID-19. Sin embargo, el impacto de la vacunación frente a SARS-CoV2 en aquellos pacientes vacunados que precisan hospitalización no ha sido ampliamente estudiado.

Objetivo: Determinar el impacto de la vacunación en el curso clínico (necesidad de ventilación o muerte) en pacientes hospitalizados por COVID-19 comparado con pacientes no vacunados durante la sexta ola de la pandemia en el Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo con componentes analíticos y unicéntrico realizado en Murcia (España) entre los meses de octubre de 2021 y enero de 2022 a partir de una cohorte de pacientes (vacunados y no vacunados para SARS-CoV2) hospitalizados por COVID-19, en el que se analizan variables clínicas, analíticas y radiológicas. Se realizó análisis de supervivencia y regresión de Cox, utilizándose para el análisis estadístico el programa SPSS v24.

Resultados: Un total de 232 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio, 44% en el grupo de vacunados y 56% en el grupo de no vacunados. El sexo masculino fue predominante en ambos grupos (52% en el de vacunados y 53,1% en el de no vacunados), con una edad media superior en el grupo de pacientes vacunados respecto al de no vacunados (64,2 vs. 54,1 años; $p < 0,001$). Los pacientes con una pauta completa de vacunación presentaron una menor puntuación en la escala ordinal de la OMS (21,5% vs. 41,4%; $p < 0,001$) y una menor probabilidad de presentar infiltrados pulmonares bilaterales (70,6% vs. 87,7%; $p = 0,005$), empeoramiento radiológico (21,6% vs. 35,4%; $p = 0,011$), niveles de ferritina (348 vs. 505,5 ng/ml, $p = 0,003$) y PaO₂/FiO₂ <200 mmHg (16,7% vs. 34,5%; $p = 0,007$). Además, los pacientes vacunados presentaron menos necesidad de oxigenoterapia de alto flujo (20,6% vs. 35,4%; $p = 0,02$), ventilación (13,7% vs. 33,8%; $p = 0,001$) y de ingreso en cuidados intensivos (10,8% vs. 32,6%; $p < 0,001$). Ningún paciente de los vacunados falleció durante el estudio, a pesar de que eran 10 años de media mayores que los no vacunados y tenían con mayor probabilidad hipertensión arterial (59,8% vs 30%, $p < 0,001$), enfermedad cardiovascular (27,5% vs 10,8%, $p = 0,002$) y enfermedad renal crónica (12,7% vs 2,3%, $p = 0,004$). La obesidad (HR=3,16; $p < 0,001$) y la enfermedad cardiovascular previa (HR=2,3; $p = 0,04$) eran factores independientes de evolución desfavorable, mientras que la vacunación (HR=0,34; $p = 0,008$) fue un factor protector. A pesar de que los pacientes vacunados presentaban títulos

mayores de anticuerpos frente a la proteína S del virus, no se encontraron diferencias entre los pacientes que evolucionaron a ventilación mecánica o muerte de los que no.

Conclusiones: Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, la vacunación para SARS-CoV2 se encontraba asociada a una menor probabilidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, soporte respiratorio y muerte. Además, el título de anticuerpos no se asoció con la evolución clínica, lo que puede apuntar al papel de otros mecanismos inmunológicos de la vacunación en el efecto protector observado.

Palabras clave: COVID-19, infección SARS-CoV2, efectividad vacunal, hospitalización, muerte, ventilación.



2. ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction: Nowadays, SARS-CoV2 vaccines have considerably reduced the transmission, risk of hospitalization and death from COVID-19. However, the impact of vaccination on the outcome of vaccinated patients who required hospitalization has been less investigated.

Objective: To assess the impact of vaccination on the clinical course (need for ventilation or death) of patients hospitalized for COVID-19, compared to non-vaccinated patients, during the sixth wave of the pandemic in Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Material y methods: Observational, retrospective, descriptive and with analytical components and unicentric study carried out in Murcia (Spain) between October 2021 and January 2022 in a cohort of COVID-19 hospitalized patients (vaccinated and unvaccinated) analyzing clinical, analytical and radiological data. Survival and Cox analysis were calculated using SPSS Statistics software v24.

Results: 232 patients were included in our study, 44% vaccinated and 56% unvaccinated. Male sex was predominant in both groups (52% vaccinated and 53.1% unvaccinated) and vaccine breakthrough patients tended to be older compared to unvaccinated (mean age 64.2 vs. 54.1 years, $p < 0.001$). Patients with complete vaccination schedule had a lower score on the WHO ordinal scale (21.5% vs. 41.4%; $p < 0.001$) and lower probability of having bilateral infiltrates (70.6% vs. 87.7%; $p = 0.005$), radiographic worsening (21.6% vs. 35.4%; $p = 0.011$), levels of ferritin (348 vs. 506.5 ng/ml; $p = 0.003$), and PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg (16.7% vs. 34.5%; $p = 0.007$). Besides, they required less high-flow oxygen (20.6% vs. 35.4%; $p = 0.02$), ventilation (13.7% vs. 33.8%; $p = 0.001$) and intensive care admissions (10.8% vs. 32.6%; $p < 0.001$). No patient with a complete vaccination schedule died during this period despite they were 10 years older and had higher rates of cardiovascular disease (27.5% vs. 10.8%; $p = 0.002$) or chronic renal failure (12.7% vs. 2.3%; $p = 0.004$). Obesity (HR=3.16; $p < 0.001$) and prior cardiovascular disease (HR=2.3; $p = 0.04$) were independent unfavorable factors, whilst complete vaccination schedule (HR=0.34; $p = 0.008$) was a protective factor. Although patients with a complete vaccination schedule had higher S-protein antibody titers, no differences in antibody status were detected between patients who did or did not require respiratory support or died.

Conclusions: Among hospitalized patients for COVID-19, SARS-CoV-2 vaccination is associated with lower probability of needing intensive care, respiratory support or death. Moreover, vaccination but not antibody titers protected from adverse events, pointing a role of immune-protective mechanisms from vaccination other than humoral response.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2 infection, vaccine effectiveness, hospitalization, death, ventilation.



3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una patología infecciosa causada por la infección por el virus SARS-CoV2 o coronavirus tipo 2. Como características generales, su transmisión principalmente se produce persona-persona por vía aérea mediante la inhalación de gotas o aerosoles, pudiéndose transmitir también por el contacto con mucosas (1), con una elevada capacidad de contagio, siendo posible incluso la transmisión de la infección a partir de personas asintomáticas (2). Presenta un periodo de incubación medio estimado entre 3 y 10 días, con un curso clínico muy variable, existiendo desde casos asintomáticos o con sintomatología leve, que incluye síntomas de vías respiratorias altas, fiebre o clínica gastrointestinal, a casos más graves en los que los pacientes desarrollan neumonía bilateral, insuficiencia respiratoria grave y/o síndrome de distrés respiratorio del adulto, precisando ventilación mecánica de cualquier tipo, ingreso en unidades de pacientes críticos o que incluso conllevan al fallecimiento. (2)

El SARS-CoV2 toma importancia en la actualidad por ser el causante de la pandemia mundial decretada por parte de la OMS desde marzo de 2020, tras la rápida extensión de esta enfermedad a partir de los primeros casos de infección detectados en Wuhan (China) a finales del año 2019 y que ha supuesto un problema tanto de salud pública como económico de indudable relevancia (3). Casi tres años después, en agosto de 2022, se encuentran reportados a nivel mundial en torno a 580 millones de casos y 6,5 millones de muertes por esta causa desde el inicio de la pandemia. (3).

Con estos datos no es difícil comprender por qué la comunidad científica centró sus esfuerzos durante este tiempo, ante la ausencia de tratamientos curativos, en la búsqueda de herramientas que ayudasen a frenar contagios y disminuir tanto hospitalizaciones como muertes por este virus; desarrollándose en tiempo récord las primeras vacunas frente al SARS-CoV2 durante la segunda mitad del año 2020. A nivel estatal, el programa de vacunación comenzó con la administración de las primeras dosis en España el 27 de diciembre de 2020 consiguiéndose hoy en día un 85% de la población española completamente vacunada, con la administración de algo menos de 100.000 dosis de las diferentes vacunas en nuestro país (4).

Las vacunas desarrolladas, tanto de ARNm como de adenovirus, ejercen diferentes mecanismos protectores frente al virus, principalmente mediante la producción de anticuerpos que lo neutralizan, aunque se han descrito otros efectos inmunológicos que incluyen el desarrollo de linfocitos T memoria y la inmunidad innata (5).

La aprobación de las vacunas mencionadas ha supuesto un gran paso adelante en la prevención de esta infección, consiguiendo disminuir los contagios, así como los casos

sintomáticos y las hospitalizaciones (6,7). Sin embargo, dado que la efectividad de las vacunas desarrolladas es algo inferior al 100% (8) y que cada vez el porcentaje de población vacunada es mayor, a día de hoy se siguen reportando casos de pacientes con COVID-19 a pesar de tener un estado vacunal completo (9). En esta población de pacientes, existe además un porcentaje que precisarán hospitalización para el manejo de la infección y que, por la evolución propia de la enfermedad, pueden progresar a estados de mayor severidad. (9).

Actualmente existen numerosos estudios que demuestran el efecto beneficioso de la vacunación para SARS-CoV2 en relación con la reducción del riesgo tanto de infección sintomática como de hospitalización (6, 10-13). En el último año también se han realizado a nivel internacional algunos estudios que demostraron un impacto positivo de la vacunación, en cuanto a progresión clínica en lo que a pacientes hospitalizados se refiere. En el estudio desarrollado por Tenforde y cols. (9) se encontró una reducción del 67% del riesgo de precisar ventilación y de muerte en pacientes hospitalizados vacunados frente a no vacunados, aunque en este estudio únicamente se evaluaron pacientes vacunados con vacunas de ARNm. En la cohorte de 434 pacientes vacunados y no vacunados del estudio de Samar y cols. (14), publicado recientemente, se observó mayores tasas de ingreso en UCI en los pacientes no vacunados frente a los vacunados (3,7% vs 0,6%) así como de ventilación mecánica invasiva (7,9% vs 1,8%), con una tasa de mortalidad menor en los pacientes vacunados en comparación con los no vacunados (6,1% vs 16,2%). En otro trabajo realizado en una cohorte de 448 pacientes hospitalizados por COVID-19 llevado a cabo por Naleway y cols. (15) en Estados Unidos, también se observó una mayor probabilidad de ingreso en UCI en pacientes no vacunados frente a vacunados (27% vs. 15%) así como de intubación orotraqueal (16,1% vs 8%) y ventilación mecánica (8,6% vs. <5%), si bien no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad. En contraste, la investigación llevada a cabo por Kaligeros et al (16) entre enero y abril de 2021 a partir de 915 pacientes hospitalizados por COVID-19 mostró una reducción en el riesgo de muerte del 76%, incluso en aquellos pacientes que habían sido vacunados con una única dosis. En un informe de los CDC de Estados Unidos acerca de 706 pacientes vacunados que se encontraban hospitalizados por esta infección, se describía un porcentaje del 18,6% de pacientes fallecidos, sin embargo, en este informe no existía una comparativa de estos datos con un grupo control de pacientes no vacunados (17). Por último, en un ensayo realizado en Israel (18) se observaron tasas de mortalidad elevadas (22%) en los pacientes vacunados, que podría ser explicado por la edad media de los pacientes (71 años) así como las comorbilidades que presentaban, ya que únicamente el 4% de ellos no presentaban comorbilidades y un 40% eran inmunodeprimidos.

Por todo lo expuesto anteriormente, el estudio que se presenta a continuación tiene como propósito evaluar el impacto de la vacunación para SARS-CoV2 en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro hospitalario español durante la sexta ola de la pandemia.



4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Se establece como hipótesis principal que las vacunas desarrolladas frente a SARS-CoV2 no solo ejercen un efecto protector en la reducción de la transmisión, infección sintomática y hospitalizaciones si no que, además, en los pacientes vacunados que se infectan y precisan de hospitalización por el cuadro clínico desarrollado, la vacunación protege frente a la progresión a estadios más severos de la enfermedad.

El propósito global de este trabajo consiste en evaluar cuál es el impacto de la vacunación para SARS-CoV2, en aquellos pacientes que precisan hospitalización por COVID-19, en la progresión clínica. Para ello se han considerado los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la asociación entre vacunación y severidad de la enfermedad en pacientes ingresados por COVID-19.
- Evaluar el impacto de la presencia y el título de anticuerpos frente a SARS-CoV2 en la progresión clínica de la enfermedad.
- Analizar las posibles diferencias en cuanto a la presentación clínica de la COVID-19 entre los pacientes vacunados y los que no vacunados.
- Comparar la necesidad de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica durante la hospitalización y la necesidad de ingreso en UCI en vacunados frente a no vacunados.
- Establecer si hay diferencias en la presentación y evolución radiológica de la COVID-19 en vacunados y no vacunados.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo con componentes analíticos y unicéntrico realizado a partir de una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Población y ámbito del estudio:

La población estudiada corresponde a los pacientes, todos adultos mayores de 18 años, ingresados en el Servicio de Medicina Interna del mencionado centro, desde el 1 de octubre de 2021 hasta el 31 de enero de 2022 con un test diagnóstico positivo (tanto test de antígeno rápido como PCR) en los diez días previos al ingreso y con sintomatología compatible con infección aguda por SARS-CoV2, siendo este el motivo de ingreso. Tras seleccionar aquellos pacientes con una prueba positiva para SARS-CoV2, quedaron excluidos del estudio los pacientes ingresados en las fechas indicadas que, a pesar de la positividad de la prueba, no presentaban manifestaciones clínicas secundarias a infección aguda por este virus en el momento del ingreso, siendo otro el motivo inicial de su estancia hospitalaria.

Una vez seleccionados los pacientes que cumplen criterios de inclusión en el estudio, estos se distribuyeron en dos grupos: pacientes vacunados y pacientes no vacunados. Para realizar esta distribución se consideró como vacunación completa los siguientes requisitos:

1. Vacuna Pfizer: vacunación con dos dosis, con un período mínimo entre ambas dosis ≥ 19 días y ≥ 7 días desde la última dosis.
2. Vacuna Moderna: vacunación con dos dosis, con un período mínimo entre las dos dosis de ≥ 25 días y ≥ 14 días desde la última dosis.
3. Vacuna AstraZeneca: vacunación con dos dosis, con un período mínimo entre las dos dosis de ≥ 21 días y ≥ 14 días desde la última dosis.
4. Vacuna Janssen: vacunación con dosis única, con un período mínimo 14 días desde la dosis.

Fuentes y recogida de datos:

Mediante entrevistas personales con los pacientes seleccionados y la revisión de registros médicos se recogieron las distintas variables clínicas, radiológicas y analíticas que se exponen en el siguiente apartado, creando una base de datos en el programa Excel de Microsoft Office. Además, tras la entrevista clínica, el estado vacunal de cada uno de los pacientes incluidos en el grupo de vacunados fue confirmado mediante la revisión de registros vacunales tanto regionales como estatales. La información recogida incluía los datos hasta el alta de cada uno de los pacientes

seleccionados, y en aquellos con estancias hospitalarias largas, hasta los 28 días tras la fecha de ingreso hospitalario.

La recogida de la información para el estudio se llevó a cabo mediante la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes a través de los programas SELENE y Ágora. Tanto la recopilación de datos como el desarrollo del estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki referente a la investigación en seres humanos y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Reina Sofía de Murcia.

Variables de estudio:

De cada uno de los pacientes seleccionados en el estudio se obtuvo la siguiente información:

- Número de Historia Clínica (NHC)
- Sexo
- Edad
- Nacionalidad
 - Española
 - Otra nacionalidad
- Fecha de ingreso
- Fecha de alta
- Estancia hospitalaria (días)
- Vacunación frente a COVID-19
 - Tipo de vacuna.
 - Número de dosis administradas.
 - Fecha de administración.
- Serología SARS-CoV2
 - Presencia o ausencia de anticuerpos (anti-N y anti-S)
 - Título de estos anticuerpos
- Sintomatología al ingreso:
 - Disnea
 - Tos
 - Fiebre
 - Artromialgias
 - Anosmia
 - Ageusia
 - Vómitos
 - Diarrea
 - Otros

- Comorbilidades:
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus
 - Obesidad
 - Hábito tabáquico
 - Enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus isquémico, arteriopatía periférica)
 - Enfermedad renal crónica
 - Neumopatía crónica
 - Hepatopatía crónica
 - Deterioro cognitivo/demencia
 - Inmunodeficiencia
 - Trasplantado
 - Tratamiento crónico con inmunosupresores/inmunomoduladores
 - Infección por VIH
 - Otros estados de inmunosupresión
- Escalas al ingreso:
 - CURB-65
 - SOFA
- Radiología:
 - Infiltrados pulmonares:
 - Presencia o ausencia
 - Unilaterales o bilaterales
 - Empeoramiento radiológico durante el ingreso
- SaO₂/FiO₂:
 - Al ingreso.
 - Peor SaO₂/FiO₂ durante el ingreso.
 - SaO₂/FiO₂ <200
- Complicaciones durante el ingreso
 - Sin complicaciones
 - SDRA
 - TVP
 - TEP
 - ACV
 - Arritmia
 - Isquemia cardiaca
 - Insuficiencia cardiaca

- Miocarditis
- Pericarditis
- Endocarditis
- Sobreinfección bacteriana (neumonía bacteriana)
- Bacteriemia
- Meningitis/encefalitis
- Neumotórax
- Síndrome de Guillain-Barré
- CID
- Insuficiencia renal aguda
- Pancreatitis
- Hepatitis o fallo hepático agudo
- Otras complicaciones
- Niveles séricos de marcadores inflamatorios:
 - Nivel sérico máximo y mínimo de proteína C reactiva (mg/dL)
 - Nivel sérico máximo y mínimo de dímero D (ng/ml)
 - Nivel sérico máximo y mínimo de ferritina (mg/dL)
- Ventilación mecánica:
 - Necesidad de la misma
 - Tipo de ventilación mecánica:
 - No invasiva
 - Invasiva
 - Necesidad de ECMO
- Ingreso en UCI
- Exitus

Además, para establecer la severidad clínica de la infección se utilizaron dos sistemas. Inicialmente se clasificó a los pacientes en función de la severidad clínica mediante la adaptación de la Escala de Progresión Clínica de COVID-19 de la OMS (dado que esta escala considera también a los pacientes con infección asintomática o sintomáticos sin necesidad de hospitalización, lo cual no es nuestro caso) distribuyendo a cada paciente en un nivel (de 2 a 6) de la siguiente manera:

- Nivel 2: Infección sintomática sin necesidad de oxigenoterapia
- Nivel 3: Infección sintomática con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo
- Nivel 4: Infección sintomática con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo/ventilación mecánica no invasiva
- Nivel 5: Infección sintomática con necesidad de ventilación mecánica invasiva

- Nivel 6: Exitus

Por otro lado, se dividió el total de los pacientes seleccionados en aquellos que fallecieron o necesitaron ventilación mecánica (progresión a enfermedad severa) y aquellos que no presentaron estos eventos (sin progresión a enfermedad severa).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del paquete estadístico IBM SPSS v.24.0. Para realizar el análisis descriptivo de las características de los pacientes incluidos en el estudio se utilizaron tablas de frecuencias en el caso de las variables categóricas, utilizándose la media y la desviación estándar para la descripción de variables continuas. En el caso del análisis sobre las diferencias existentes entre pacientes vacunados y no vacunados, se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado y el test de Fisher en el caso de las variables categóricas mientras que en el caso de las continuas se utilizó prueba de t-student.

La asociación entre ventilación mecánica o muerte y la vacunación fue calculado mediante la realización de una regresión logística, con el cálculo de las odds ratio de vacunación entre los pacientes con COVID-19 que murieron frente a los que sobrevivieron.

Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, la asociación entre progresión a ventilación mecánica o muerte se analizó realizando un análisis multivariante mediante regresión de Cox a partir de las variables que habían obtenido $p < 0,1$ en el análisis univariante previo: edad, obesidad, enfermedad cardiovascular y estado vacunal. Además, se incluyeron también en este análisis la presencia y títulos de anticuerpos anti-N y anti-S.

Por último, se realizó un análisis de Kaplan-Meier para comparar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad entre pacientes vacunados y no vacunados. Se utilizaron test no paramétricos (log-rank) para comparar supervivencia libre de eventos en los dos grupos mencionados.

La significación estadística en el análisis de este estudio se consideró como $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

Se incluyeron 232 pacientes de los que 102 (44%) estaban vacunados. Dentro del grupo de vacunados, un 67,6% (n=69) recibió vacunas de ARNm (BNT162b2 o mRNA-1273), un 8,8% (n=9) recibió la vacuna de adenovirus Ad26.COV2-S y un 23,5% (n=24) recibió la vacuna de adenovirus ChAdOx1-S. Las características basales de ambos grupos se presentan en la Tabla 1, siendo la distribución por sexos similar, aunque con un mayor porcentaje de pacientes de sexo masculino (52% en vacunados y 53,1% en no vacunados) en ambos grupos. En cuanto a la edad, los pacientes vacunados eran mayores que aquellos pacientes del grupo de no vacunados (edad media 64,2 vs. 54,1, $p < 0,001$). Un 80,6% del total de los pacientes incluidos eran españoles, siendo extranjeros un 24,6% en el grupo de no vacunados y un 12,7% en el de vacunados. En lo referente a comorbilidades, los pacientes vacunados presentaban mayores tasas que los no vacunados de hipertensión arterial (59,8% vs. 30%, $p < 0,001$), enfermedad cardiovascular (27,5% vs. 10,8%, $p = 0,002$) y enfermedad renal crónica (12,7% vs. 2,3%, $p = 0,004$), no existiendo diferencias significativas en el resto de las patologías crónicas analizadas.

Además, en la Tabla 1 se han comparado características en relación con la infección por SARS-CoV2 como la evolución clínica, analítica y radiológica entre pacientes vacunados y no vacunados. Los pacientes con COVID-19 vacunados presentaron menor necesidad de ingreso en UCI que los no vacunados (10,8% vs. 32,6%, $p < 0,001$) y menor necesidad de oxigenoterapia de alto flujo (20,6% vs. 35,4%, $p = 0,015$) y de ventilación mecánica no invasiva (13,7% vs 33,8%, $p = 0,001$). Por otro lado, los no vacunados presentaban con mayor frecuencia infiltrados pulmonares bilaterales (87,7% vs 70,6%, $p = 0,005$), empeoramiento radiológico (35,4% vs 21,6%, $p = 0,011$), así como mayores niveles de ferritina (506 ng/mL vs 348 ng/mL, $p = 0,018$) que los vacunados. No se observaron diferencias en la estancia media hospitalaria en pacientes vacunados y no vacunados. Además, de acuerdo con la adaptación de la Escala de Progresión Clínica de la OMS, los pacientes vacunados presentaron con menor frecuencia los niveles más elevados de severidad (niveles 4,5 y 6) que los pacientes no vacunados (21,5% vs 41,4%, $p < 0,001$) (Figura 1.) A destacar que los pacientes no vacunados supusieron el 100% de las muertes (n=15) en este estudio, con 0 fallecimientos en el grupo de 102 vacunados y 15 fallecimientos en el grupo de 130 (11,5%) no vacunados.

Tabla 1. Características y evolución de los pacientes en función de su estado vacunal.

Características basales, clínicas, analíticas y radiológicas	No vacunados (n=130)	Vacunados ^a (n=102)	p
Sexo			0,971
Masculino, n (%)	69 (53,0)	53 (52,0)	
Edad en rangos			<0,001
<40 años, n (%)	29 (22,3)	9 (8,8)	
40-59 años, n (%)	49 (37,7)	23 (22,5)	
60-79 años, n (%)	45 (34,6)	47 (46,1)	
≥80 años, n (%)	7 (5,4)	23 (22,5)	
Nacionalidad, n (%)			0,029
España	98 (75,4)	89 (87,3)	
Otras	32 (24,6)	13 (12,7)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial, n (%)	39 (30,0)	61 (59,8)	<0,001
Diabetes tipo 2, n (%)	24 (18,5)	31 (30,4)	0,049
Obesidad (IMC > 30), n (%)	32 (24,6)	29 (28,4)	0,613
Tabaquismo activo, n (%)	16 (12,3)	9 (8,8)	0,302
Enfermedad cardiovascular, n (%)	14 (10,8)	28 (27,5)	0,002
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (2,3)	13 (12,7)	0,004
Neumopatía crónica, n (%)	19 (14,6)	26 (25,5)	0,056
Hepatopatía crónica, n (%)	6 (4,6)	5 (4,9)	1,000
Demencia, n (%)	2 (1,5)	7 (6,9)	0,082
Inmunosupresión ^b , n (%)	3 (2,3)	4 (3,9)	0,744
COVID-19 al ingreso			
Días del inicio de síntomas (media±DS)	6,57±3,62	5,57±3,38	0,032
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (media±DS)	410,9±91,9	419,7±67,18	0,298
CURB65, n (%)			0,045
0	29 (22,3)	11 (10,8)	
1	59 (45,4)	43 (42,2)	
2	30 (23,1)	38 (37,3)	
3	12 (9,2)	9 (8,8)	
4	0 (0,0)	1 (1,0)	
Escala OMS adaptada, n (%)			0,002
2	32 (24,6)	28 (7,5)	
3	44 (33,8)	52 (51,0)	
4	31 (23,8)	18 (17,6)	
5	8 (6,1)	4 (3,9)	
6	15 (11,5)	0 (0,0)	
SOFA score (media±DS)	1,22±1,48	1,09±1,46	0,514
SOFA > 2, n (%)	39 (30,5)	31 (31,0)	1,000
Radiología torácica			0,005
Sin infiltrados, n (%)	8 (6,2)	16 (5,7)	
Infiltrado unilateral, n (%)	8 (6,2)	14 (13,7)	
Infiltrados bilaterales, n (%)	114 (87,7)	72 (70,6)	
Serología SARS-CoV2			
Anticuerpos SARS-CoV2 anti-S positivos, n (%) n=153	33 (40,7)	58 (80,6)	<0,001
Anticuerpos SARS-CoV2 anti-N positivos, n (%) n=153	24 (34,6)	21 (29,2)	0,475
Título anticuerpos anti-N, UI/ml (media±DS)	2,08±2,67	1,66±2,16	0,435
Título anticuerpos anti-S, UI/ml (media±DS)	5491±13121	26194±18015	<0,001
Evolución clínica			
Estancia hospitalaria (media±DS)	9,30±6,68	8,96±6,99	0,707
Complicaciones durante el ingreso ^c , n (%)	41 (31,5)	37 (36,3)	0,537
Empeoramiento radiológico, n (%)	46 (35,4)	22 (21,6)	0,011
Niveles de PCR, mg/dL mediana (IQR)	7,5 [3,13]	9,3 [4,14]	0,252

Niveles de dímero-D, ng/mL mediana (IQR)	1006,50 [561,0-1655]	742,50 [468,75, 1482,50]	0,066
Niveles de ferritina, ng/mL mediana (IQR)	506 [288,1043]	348 [196, 620]	0,003
Menor PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (media±DS)	303,4±142	346,4±116	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg, n (%)	39 (34,5)	15 (16,7)	0,007
Ingreso en UCI, n (%)	42 (32,6)	11 (10,8)	<0,001
Necesidad de oxígeno de alto flujo, n (%)	46 (32,6)	21 (20,6)	0,020
Necesidad de ventilación mecánica no invasiva, n (%)	44 (33,8)	14 (13,7)	0,001
Necesidad de ventilación mecánica invasiva, n (%)	15 (11,5)	4 (3,9)	0,063
Necesidad de ventilación n (%)	44 (33,8)	14 (13,7)	0,001
Muerte, n (%)	15 (11,5)	0 (0,0)	0,008
Tiempo desde ingreso hasta evento ^d , días (media±DS)	5,29 ±4,57	6,62±5,3	0,042

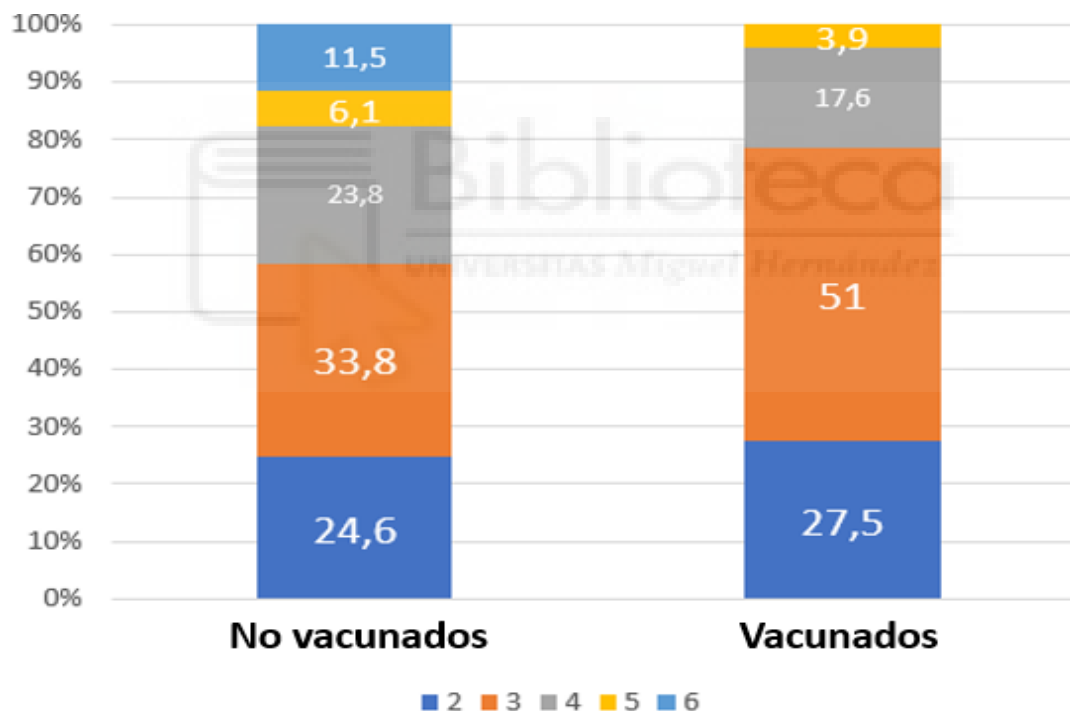
^a Vacunación completa si cumplían los siguientes criterios: Vacuna Pfizer: dos dosis, con un período mínimo entre ambas dosis igual o superior a 19 días y 7 o más días desde la última dosis. Vacuna Moderna: dos dosis, con un período mínimo entre ambas dosis igual o superior a 25 días y 14 o más días desde la última dosis. Vacuna AstraZeneca: dos dosis, con un período mínimo entre ambas dosis igual o superior a 21 días y 14 o más días desde la última dosis. Vacuna Janssen: dosis única, con un período mínimo de 14 días desde la dosis.

^b Inmunosupresión incluía neoplasia de órgano sólido (cáncer activo definido como cáncer en tratamiento o neoplasia de reciente diagnóstico en los últimos 6 meses), neoplasia hematológica activa (como leucemia, linfoma o mieloma), infección por VIH sin SIDA, SIDA, síndrome de inmunodeficiencia congénita, esplenectomizados, trasplante de órgano sólido previo, medicación inmunosupresora crónica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, esclerodermia o enfermedad inflamatoria intestinal.

^c Complicaciones durante el ingreso como: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, arritmia cardíaca, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, endocarditis, sobreinfección bacteriana, bacteriemia, meningitis, encefalitis, neumotórax, síndrome de Guillain-Barré, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, pancreatitis, hepatitis o fallo hepático agudo.

^d Evento: evolución a ventilación mecánica o muerte.

Figura 1. Grados de severidad según la Escala de Progresión Clínica de la OMS (adaptada) en función del estado vacunal.



Mayor grado de severidad experimentada en la Escala de Progresión Clínica de la OMS (adaptada) durante los primeros 28 días de hospitalización entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 vacunados y no vacunados para SARS-CoV2. Los niveles mayores (4,5 y 6) de severidad de la enfermedad fueron hallados en menor porcentaje de manera significativa entre los casos de pacientes vacunados frente a los no vacunados (21% vs 41,4%; p<0.001).

Los pacientes no vacunados suponían el 77% (47/61) de los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad a ventilación mecánica o muerte. Este evento se presentó en 14 de los 102 (13,7%) pacientes vacunados y en 47 de los 130 (36,2%) pacientes no vacunados. Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, la muerte o necesidad de ventilación mecánica no invasiva se encontró asociada con una menor probabilidad de vacunación (ORa 0,170; IC 95%

0,083-0,38; $p < 0,001$) y una mayor probabilidad de obesidad (ORa 3,16; IC 95% 1,59-6,27; $p = 0,001$) y de enfermedad cardiovascular previa (ORa 3,61; IC 95% 1,56-8,3; $p = 0,003$)

En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes en función de su evolución clínica, es decir, en función de si fallecieron o necesitaron ventilación mecánica y si no han presentado estos eventos. Como era esperable, la vacunación completa fue menos frecuente entre los pacientes con evolución desfavorable (23% vs. 51,5%, $p < 0,001$). Por otro lado, aquellos pacientes que evolucionaron peor presentaban al ingreso PaO₂/FiO₂ más bajas (432±60,1 mmHg vs. 365,6±111,1 mmHg, $p < 0,001$) y peor puntuación en la escala SOFA (2,02 vs. 0,86, $p < 0,001$) y CURB-65 ($p < 0,025$) así como mayor frecuencia de infiltrados pulmonares bilaterales (98,4% vs. 73,7%, $p < 0,001$). Además, se evidencia que tanto la obesidad (41% vs. 21,1%, $p = 0,004$) como la enfermedad cardiovascular previa (26,2% vs. 15,2%, $p = 0,084$) fueron comorbilidades más predominantes en el grupo con peor evolución que en aquellos que evolucionaron favorablemente. No se encontraron diferencias significativas entre la positividad para anticuerpos anti-SARS-CoV2 (27,8% vs. 33,3%, $p = 0,294$) o el título de los anticuerpos frente a la proteína S (10735,34±16257,84 vs. 6513,70±14026,63; $p = 0,162$) en los pacientes con evolución clínica favorable y desfavorable.

Tabla 2. Características de los pacientes en función de su evolución.

Características clínicas, analíticas y radiológicas	Sin eventos (n=171)	Ventilación o muerte (n=61)	p
Sexo			0,187
Masculino, n (%)	85 (49,7)	37 (60,7)	
Edad en rangos			0,843
<40 años, n (%)	29 (17,0)	9 (14,8)	
40-59 años, n (%)	53 (31,0)	19 (31,1)	
60-79 años, n (%)	67 (39,2)	25 (41,0)	
≥80 años, n (%)	22 (12,9)	8 (13,1)	
Nacionalidad, n (%)			1,000
España	138 (80,7)	49 (80,0)	
Otras	33 (19,3)	12 (20,0)	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial, n (%)	73 (42,7)	27 (44,3)	0,950
Diabetes tipo 2, n (%)	40 (23,4)	15 (24,6)	0,989
Obesidad (IMC > 30), n (%)	36 (21,2)	25 (41,0)	0,004
Tabaquismo activo, n (%)	63 (36,8)	20 (32,8)	0,328
Enfermedad cardiovascular, n (%)	26 (15,2)	16 (26,2)	0,084
Enfermedad renal crónica, n (%)	10 (5,8)	6 (9,8)	0,447
Neumopatía crónica, n (%)	32 (18,7)	13 (21,3)	0,801
Hepatopatía crónica, n (%)	6 (3,5)	5 (8,2)	0,259
Demencia, n (%)	7 (4,1)	2 (3,3)	1,000
Inmunosupresión ^a , n (%)	3 (1,8)	4 (6,6)	0,148

COVID-19 al ingreso			
Vacunación completa, n (%)	88 (51,5)	14 (23,0)	<0,001
Días del inicio de síntomas (media±DS)	6,15±3,51	6,07±3,67	0,870
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (media±DS)	432±60,1	365,6±111,1	<0,001
CURB65, n (%)	0	10 (16,4)	0,018
	1	21 (34,4)	
	2	18 (29,5)	
	3	11 (18,0)	
	4	1 (1,6)	
SOFA score (media±DS)	0,86±1,16	2,02±1,88	<0,001
SOFA > 2, n (%)	37 (22,0)	33 (55,0)	<0,001
Radiología torácica			0,001
Sin infiltrados, n (%)	24 (14,0)	0 (0,0)	
Infiltrado unilateral, n (%)	21 (12,3)	1 (1,6)	
Infiltrados bilaterales, n (%)	126 (73,7)	60 (98,4)	
Serología SARS-CoV2			
Anticuerpos SARS-CoV2 positivos, n (%)	39 (33,3)	10 (27,8)	0,674
Anticuerpos anti-S positivos, n (%)	74 (63,2)	17 (47,2)	0,129
Título anticuerpos anti-N, UI/ml (media±DS)	1,83±2,32	2,02±2,84	0,778
Título anticuerpos anti-S, UI/ml (media±DS)	10735±16257	6513±14026	0,162
Evolución clínica			
Estancia hospitalaria (media±DS)	6,8±4,86	15,75±7,16	<0,001
Complicaciones durante el ingreso ^b , n (%)	45 (26,3)	33 (54,1)	<0,001
Empeoramiento radiológico, n (%)	35 (20,5)	33 (54,1)	<0,001
Mayores niveles de PCR, mg/dL mediana (IQR)	7,4 [3,4, 12,4]	10,4 [5,5, 18,7]	0,003
Mayores niveles de dímero-D, ng/mL mediana (IQR)	679 [441,1229]	1547 [1068, 3961]	<0,001
Mayores niveles de ferritina, ng/mL mediana (IQR)	380 [204,760]	685 [347, 1332]	0,002
Menor PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (media±DS)	381,0±85,5	147±84,1	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg, n (%)	11 (7,3)	43 (81,1)	<0,001
Ingreso en UCI, n (%)	3 (1,8)	50 (83,3)	<0,001
Necesidad de oxígeno de alto flujo, n (%)	15 (8,8)	52 (85,2)	<0,001
Necesidad de ventilación mecánica no invasiva, n (%)	1 (0,6)	57 (93,4)	<0,001
Necesidad de ventilación mecánica invasiva, n (%)	0 (0,0)	19 (31,1)	<0,001
Necesidad de ventilación n (%)	0 (0,0)	58 (95,1)	<0,001
Muerte, n (%)	0 (0,0)	15 (24,6)	<0,001
Tiempo desde ingreso hasta evento, días (media±DS)	6,8±4,8	3,3±4,2	<0,001

^a Inmunosupresión incluía neoplasia de órgano sólido (cáncer activo definido como cáncer en tratamiento o neoplasia de reciente diagnóstico en los últimos 6 meses), neoplasia hematológica activa (como leucemia, linfoma o mieloma), infección por VIH sin SIDA, SIDA, síndrome de inmunodeficiencia congénita, esplenectomizados, trasplante de órgano sólido previo, medicación inmunosupresora crónica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, esclerodermia o enfermedad inflamatoria intestinal.

^b Complicaciones durante el ingreso como: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, arritmia cardíaca, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, endocarditis, sobreinfección bacteriana, bacteriemia, meningitis, encefalitis, neumotórax, síndrome de Guillain-Barré, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, pancreatitis, hepatitis o fallo hepático agudo.

Según el análisis de regresión de Cox (tabla 3) la vacunación fue un factor de protección para la mala evolución clínica (HRa 0,344, IC 95% 0,15-0,75, p=0,008). Sin embargo, la obesidad (HRa 3,16, IC 95% 1,59-6,3, p<0,001) y enfermedad cardiovascular previa (HRa 2,3, IC 95% 1,02-5,2, p=0,044) fueron factores de riesgo independientes. Por último, ni la presencia de anticuerpos frente a SARS-CoV2 ni el título de anticuerpos influía de manera independiente en la evolución clínica de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

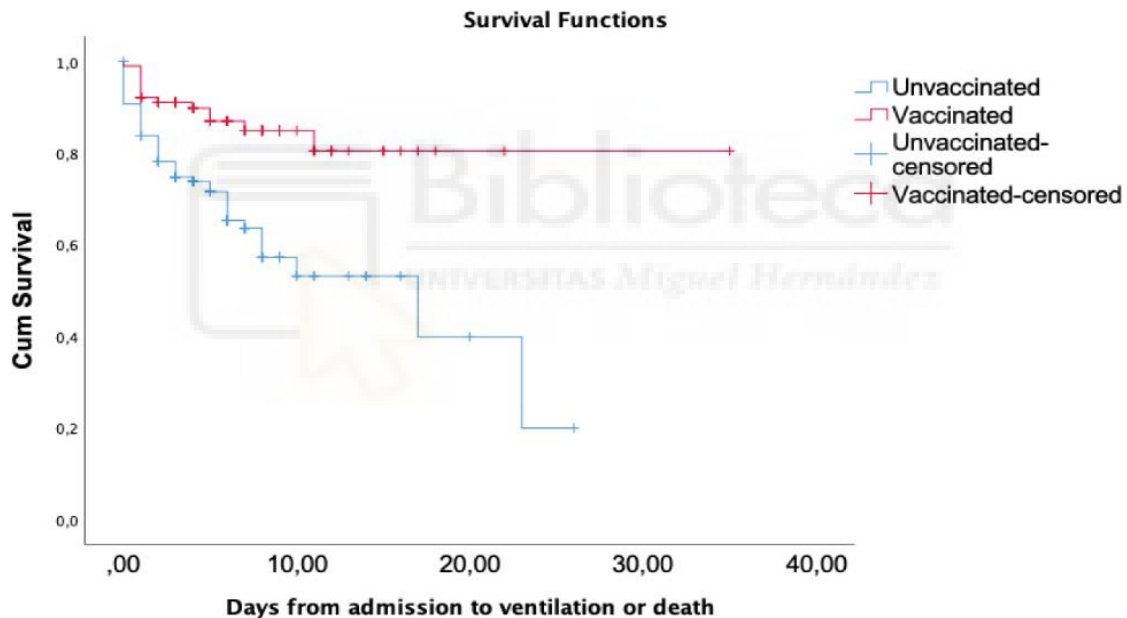
Tabla 3. Regresión de Cox de los factores asociados a progresión a ventilación o muerte

	HR	IC 95%	P	HRa	IC 95%	P
Edad	1,0	0,97-1,02	0,99			
Obesidad	3,08	1,54-6,14	0,001	3,16	1,59-6,3	0,001
Enfermedad cardiovascular	2,5	1,04-6,02	0,041	2,3	1,02-5,2	0,044
Vacunación	0,41	0,15-1,1	0,078	0,344	0,15-0,75	0,008
Anticuerpos SARS-CoV2 anti-S positivos	0,58	0,46-1,37	0,219			
Anticuerpos SARS-CoV2 anti-S (título UI/ml)	1,0	1,00-1,00	0,82			

HR: Hazard ratio. HRa: Hazard ratio ajustado. IC: Intervalo de confianza.

En el análisis de supervivencia, tal y como se muestra en la Figura 2, la probabilidad de supervivencia a los 35 días es menor en los pacientes no vacunados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Figura 2. Análisis de supervivencia del evento (ventilación mecánica o muerte) en función del estado vacunal.



Se encontró diferencia estadísticamente significativa mediante el método de Long-Rank ($p < 0.001$) entre pacientes no vacunados y vacunados.

8. DISCUSIÓN

En este estudio acerca de la evolución clínica en pacientes adultos vacunados hospitalizados por COVID-19 muestra que una pauta de vacunación completa, tanto de vacunas ARNm como de adenovirus, protegía a los pacientes de progresar a estadios más severos de la enfermedad o muerte que los pacientes no vacunados, encontrándose resultados similares respecto a la literatura (9). Además, se observa que los pacientes vacunados precisan con menor frecuencia ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, siendo este resultado importante teniendo en cuenta la morbilidad que puede suponer un ingreso, así como el impacto negativo tanto en los pacientes como en el sistema sanitario que ha supuesto la sobrecapacidad experimentada en este tipo de unidades en épocas de alta incidencia de casos a lo largo de la pandemia. También queda evidenciado en nuestro estudio lo descrito en estudios realizados previamente (9,14) en cuanto a la necesidad oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica, presentando tasas mucho menores aquellos pacientes vacunados respecto a los no vacunados.

Los pacientes vacunados hospitalizados eran, en comparación con los no vacunados, de más edad y con un mayor número de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica, las cuales son patologías de elevada prevalencia en nuestro medio y han sido consideradas como factores de riesgo establecidos para una evolución desfavorable en las infecciones por SARS-CoV2 (19). Aun así, de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que fallecieron ninguno se encontraba vacunado, lo cual refuerza todavía más la idea de que la vacunación ejerce un papel protector también en pacientes con comorbilidades que a priori van a tener un mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente.

Por otra parte, a pesar de que los resultados en este estudio son consistentes en cuanto a la reducción del riesgo de desarrollar COVID-19 severo entre los pacientes vacunados que presentan infección por SARS-CoV2, en este estudio la inmunidad protectora inducida por la vacuna no se encontró asociada con la presencia o el título de anticuerpos anti-proteína S del SARS-CoV2, lo que podría tener relación con el desarrollo gracias a la vacuna de otros mecanismos de inmunidad no humorales.

Como se ha mencionado previamente, en relación a la pandemia mundial por COVID-19, la creación de vacunas con una elevada efectividad para prevenir la infección por SARS-CoV2 ha supuesto un hito en la evolución de esta situación sociosanitaria en la que nos encontramos desde marzo de 2020; consiguiéndose una reducción de los casos sintomáticos, los contagios y las hospitalizaciones (6, 10-13) y a la vista de los resultados de los estudios realizados hasta la fecha, también casos severos de enfermedad (9,14).

Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos por los que las vacunas para SARS-CoV2 protegen frente al desarrollo de un curso clínico desfavorable en los pacientes con COVID-19 son

prácticamente desconocidos. Aun así, es conocido que en los pacientes que no han recibido vacunación, la tormenta inflamatoria que tiene lugar para hacer frente al virus y que es secundaria a la producción de citoquinas (FN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , etc..) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc) por parte de células infectadas y células inmunitarias, supone una respuesta inflamatoria sistémica no regulada que puede perpetuar e incluso empeorar la situación inflamatoria de estos pacientes (20). Esto es relevante, ya que la producción incontrolada de citoquinas mencionada es uno de los principales mecanismos para el desarrollo de SDRA, responsable de la mortalidad en los pacientes con COVID-19 (21, 22).

Aunque el mecanismo principal de acción de las vacunas para SARS-CoV2 sea el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente a la proteína spike del virus (anticuerpos anti-S), se ha descrito que las vacunas podrían presentar además un efecto modulador en la liberación de citoquinas, favoreciendo el desarrollo de una respuesta inmunológica celular más efectiva que no implique estados de inflamación excesiva que empeoren el cuadro clínico (5,23). El hecho de que algunas variantes del virus sean capaces de evadir la respuesta humoral, hace evidente que las respuestas celulares que se inducen por las vacunas ejercen una protección cruzada frente a las variantes preocupantes o *variants of concern* (VOCs), lo cual apoya el concepto de que la respuesta inmune celular juega un importante papel en el control de la enfermedad en pacientes vacunados (24).

Como se ha descrito previamente, los estudios que se han realizado para evaluar la eficacia de las vacunas frente a SARS-CoV2 se han centrado en evaluar la transmisión de la infección, la severidad de la enfermedad o la mortalidad, sin embargo, el desarrollo de la tormenta de citoquinas no ha sido estudiada (25). Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, los pacientes vacunados presentaban menores niveles séricos de ferritina, menor progresión radiológica y menos necesidad de ventilación, lo que podría apoyar una vez más el papel modulador de las vacunas, con la consiguiente disminución de los casos de SDRA secundarios a una reducción de la respuesta inflamatoria sistémica exagerada. Así, es preciso la realización de mayores estudios centrados en la relación entre la vacunación y la respuesta inflamatoria, que confirme si la vacunación es una estrategia preventiva efectiva en la modificación de la tormenta de citoquinas (26, 27) que pudiese justificar con mayor peso el hecho de que los pacientes vacunados progresen en un menor número de casos a enfermedad severa.

En cuanto a las limitaciones del estudio, al tratarse de un estudio llevado a cabo en un único centro, el tamaño muestral es reducido respecto a otros estudios de similares características llevados a cabo a nivel mundial. No se incluyeron los pacientes que tenían prueba diagnóstica positiva para SARS-CoV2, pero no presentaban infección sintomática como motivo de ingreso, sin evaluarse si estos pacientes desarrollaron posteriormente durante el ingreso COVID-19, lo que

reduciría el tamaño muestral. Además, los pacientes que habían recibido alguna dosis de vacunación, pero no cumplían criterios de vacunación completa expuestos en el apartado de Material y métodos, fueron incluidos en el grupo de no vacunados, lo que podría sesgar los resultados, infraestimando la mala progresión de la enfermedad en este grupo. Por otra parte, el tiempo de seguimiento fue de 28 días, no habiéndose evaluado la evolución de los pacientes incluidos en el estudio posteriormente, tanto si continuaron hospitalizados como si fueron dados de alta. Esto fue establecido de esta manera considerando el periodo de un mes como tiempo adecuado para valorar la progresión de la enfermedad en función de nuestra experiencia en la práctica clínica diaria. Por último, no se han recogido entre las variables del estudio las causas de necesidad de ingreso en UCI, ventilación mecánica ni muerte, asumiéndose la peor situación posible y considerando por tanto la totalidad de ellas como secundarias a la propia infección por SARS-CoV2 o por complicaciones derivadas de la misma, lo que podría sesgar los resultados, sobreestimando la mala progresión de la enfermedad.



9. CONCLUSIONES

- Los pacientes vacunados, a pesar de ser de edad más avanzada y presentar más comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica), tuvieron menor tendencia a necesitar ventilación mecánica y fallecer que los no vacunados.

- La no vacunación, la obesidad y la enfermedad cardiovascular previa fueron factores que se asociaron a progresión clínica (necesidad de ventilación o muerte). Sin embargo, ni los niveles de anticuerpos anti SARS-CoV2, ni la presencia de los mismos fueron factores determinantes, lo que podría indicar que el efecto beneficioso de la vacunación se deba más a la respuesta celular que humoral.

- La vacunación se asoció a una presentación clínica más leve, encontrándose los casos más severos (grado 4 y 5 de la escala de gravedad de la OMS) y el total de fallecidos en el grupo de no vacunados.

- Los pacientes vacunados precisaron significativamente menor soporte respiratorio (oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva) y necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos que los no vacunados.

- Los no vacunados presentaron con mayor frecuencia infiltrados pulmonares bilaterales y empeoramiento radiológico durante el ingreso hospitalario que los vacunados.

- A nivel analítico, en el grupo de no vacunados existía una tendencia a mayores niveles de dímero D y niveles significativamente superiores de ferritina, lo que podría estar relacionado con un mayor grado de activación macrofágica en estos pacientes. Por el contrario, no se encontraron diferencias en ambos grupos en los niveles de proteína C reactiva.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Patel, KP., Vunnam, SR., Patel, PA. et al. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 2005–2011 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03961-1>
2. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 1 de marzo de 2021;29(1):20-36.
3. Organización Mundial de la Salud. Panel de información de la OMS sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Consultado el 12 de agosto de 2022.] Recuperado de: (<https://covid19.who.int/>),
4. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Estrategia de vacunación COVID-19 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2020. [Consultado el 12 de agosto de 2022] Recuperado de: <https://www.vacunacovid.gob.es/>.
5. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol.* Agosto de 2021;21(8):475-84.
6. 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.* 15 de abril de 2021;384(15):1412-23.
7. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA.* 24 de agosto de 2021;326(8):728-35.
8. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022; 114: 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>
9. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA.* 23 de noviembre de 2021;326(20):2043-54.
10. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet Lond Engl.* 15 de mayo de 2021;397(10287):1819-29.
11. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Lond Engl.* 8 de mayo de 2021;397(10286):1725-35.
12. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C, Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet Lond Engl.* 26 de junio de 2021;397(10293):2461-2.
13. 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.* 22 de julio de 2021;385(4):320-9.

14. Fatima S, Zafar A, Afzal H, Ejaz T, Shamim S, Saleemi S, Subhan Butt A. COVID-19 infection among vaccinated and unvaccinated: Does it make any difference? *PLoS One*. 15 de julio de 2022;17(7):e0270485. doi: 10.1371/journal.pone.0270485
15. Naleway AL, Groom HC, Crawford PM, Salas SB, Henninger ML, Donald JL, et al. Incidence of SARS-CoV-2 Infection, Emergency Department Visits, and Hospitalizations Because of COVID-19 Among Persons Aged ≥ 12 Years, by COVID-19 Vaccination Status - Oregon and Washington, July 4-September 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 19 de noviembre de 2021;70(46):1608-12
16. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Kaczynski M, Kalagara S, Atalla E, et al. Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 after Vaccination. *Trop Med Infect Dis*. 26 de septiembre de 2021;6(4):175.
17. CDC COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigations Team. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 28 de mayo de 2021;70(21):792-3.
18. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Noviembre de 2021;27(11):1652-7.
19. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 21 de agosto de 2021;21(1):855
20. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. Enero de 2021;191(1):4-17
21. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Febrero de 2014;306(3):L217-230.
22. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep*. 5 de mayo de 2016;6:25359
23. Baldelli L, Amore G, Montini A, Panzera I, Rossi S, Cortelli P, et al. Hyperacute reversible encephalopathy related to cytokine storm following COVID-19 vaccine. *J Neuroimmunol*. 15 de septiembre de 2021;358:577661.
24. Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Longet S, Brown A, et al. Two doses of SARS-CoV-2 vaccination induce robust immune responses to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun*. 17 de agosto de 2021;12(1):5061.
25. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. Febrero de 2021;21(2):e26-35.
26. Diamond MS, Kanneganti T-D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. febrero de 2022;23(2):165-76.
27. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. Febrero de 2022;23(2):186-93.