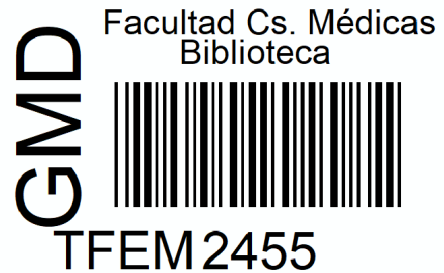


IMPACTO DE LA VACUNACION ANTI-SARS-COV-2 EN LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON COVID-19 GRAVE

ANTI-SARS-COV-2 VACCINATION'S IMPACT ON THE EVOLUTION OF PATIENTS WITH SEVERE COVID-19



AUTOR: Marcos Latimori¹

DIRECTOR: Claudio J. Settecase²

CODIRECTOR: Nicolás S. Rocchetti³

CENTRO: Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Escuela “Eva Perón”. UNR. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina.

Teléfono: 0341-4713815. uciheep@gmail.com

Contacto: Marcos Latimori. Pasaje Marchena 536. (2000) Rosario. Teléfono:

+543413004353. Email: latimorimarcos@hotmail.com

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo

¹ Alumno de la Carrera de Especialización en Terapia intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.

² Subdirector de la Carrera de Especialización en Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario y Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela “Eva Perón”.

³ Coordinador de la Carrera de Especialización en Terapia intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.

RESUMEN

Objetivo: estudiar el impacto que tuvo la vacunación anti-SARS-CoV-2 en cuanto a requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y mortalidad en unidad de cuidados intensivos (UCI).

Diseño: estudio analítico, observacional de corte transversal y prospectivo.

Ámbito: UCI polivalente.

Población: ≥ 18 años, con diagnóstico de SARS-CoV-2 y enfermedad grave por COVID-19. Intervenciones: ninguna.

Variables de interés: edad, sexo, comorbilidades asociadas, estado de vacunación, escores de gravedad, procedimientos de oxigenación y ventilación, requerimiento de decúbito prono, injuria renal aguda, necesidad de hemodiálisis, uso de vasoactivos y síndrome de distrés respiratorio agudo grave, bioquímica diaria de rutina, días de estancia en UCI y resultado (vive o fallece en la UCI).

Resultados: Se incluyeron 174 pacientes; varones 59,8%; mediana de edad 54 años (44-64); las medianas y (RI) de APACHE II, SOFA y NEWS fueron: 14 (10; 20), 5 (3; 8) y (8; 11). Del total de pacientes, 146 (83,9%) recibieron AVM, con una mortalidad global del 67,2%. El 29,3 % recibió al menos una dosis de vacuna anti-SARS-CoV-2. En el análisis de regresión logística binaria univariado se observó que el antecedente de vacunación actuó como factor protector frente al requerimiento de AVM, lo que no pudo ser reflejado en el análisis multivariado. En cuanto a la capacidad de predecir mortalidad no tuvo significación estadística en ninguno de los dos análisis.

Conclusión: Los pacientes con COVID-19 grave internados en una UCI polivalente que recibieron al menos una dosis de vacuna anti-SARS-CoV-2, no mostraron

diferencias significativas respecto del requerimiento de AVM y mortalidad en comparación con los no vacunados, al realizar un ajuste por variables confundidoras. Sin embargo, es probable que, si el tamaño muestral hubiese sido mayor, el efecto protector podría haberse demostrado.

PALABRAS CLAVE: VACUNACION ANTI-SARS-COV-2, COVID-19 GRAVE, ASISTENCIA VENTILATORIA MECANICA, MORTALIDAD.

ABSTRACT

Objective: to study the impact of anti-SARS-CoV-2 vaccination in terms of the requirement for mechanical ventilatory assistance (MVA) and mortality in the intensive care unit (ICU).

Design: analytical, observational, cross-sectional and prospective study.

Setting: polyvalent ICU.

Population: ≥ 18 years, diagnosed with SARS-CoV-2 and severe illness from COVID-19.

Interventions: none.

Variables of interest: age, sex, associated comorbidities, vaccination status, severity scores, oxygenation and ventilation procedures, prone position requirement, acute kidney injury, need for hemodialysis, use of vasoactive agents and severe acute respiratory distress syndrome, biochemistry daily routine, days of hospitalization in the ICU and outcome (lives or dies) in the ICU.

Results: 174 patients were included; males 59.8%; median age 54 years (44-64); the medians and interquartile range (IR) of APACHE II, SOFA and NEWS were: 14 (10-20), 5 (3-8) and (8-11). Of the total number of patients, 146 (83.9%) received MVA, with an overall mortality of 67.2%. 29.3% received at least one dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine. In the univariate binary logistic regression analysis, it was observed that the history of vaccination acted as a protective factor against the requirement of MVA, which could not be reflected in the multivariate analysis. Regarding the ability to predict mortality, it was not statistically significant in either of the two analyses.

Conclusion: Patients with severe COVID-19 admitted to a polyvalent ICU who received at least one dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine, did not show significant

differences regarding the requirement of MVA and mortality compared to those not vaccinated, when performing an adjustment for confounding variables. However, it is likely that if the sample size had been larger, the protective effect could have been demonstrated.

KEY WORDS: ANTI-SARS-COV-2 VACCINATION, SEVERE COVID-19,
MECHANICAL VENTILATORY ASSISTANCE, MORTALITY.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 las autoridades sanitarias de la ciudad de Wuhan, China, dan a conocer a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un cuadro caracterizado como síndrome respiratorio agudo grave en alrededor de 40 personas, pudiendo establecer una relación cronológica en la mayoría de ellas, con un mercado de mariscos a cielo abierto en esa ciudad (1).

Durante el mes de enero se identifica como causante de esta enfermedad a un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). El día 30 de dicho mes, el Director General de la OMS anunció que el brote del nuevo coronavirus constituía una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Finalmente, el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró el estado de pandemia, denominando a la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease*). Para esa altura, a nivel mundial, ya se habían diagnosticado aproximadamente 120.000 casos confirmados en 114 países, con alrededor de 4.300 fallecidos (2, 3).

El primer caso en América se confirmó en Estados Unidos el 20 de enero del 2020 y el 26 de febrero, Brasil notificó el primer caso en América Latina. Desde entonces, la COVID-19 se ha propagado a los 54 países y territorios americanos. En Argentina, el primer caso de COVID-19 se confirmó el día 3 de marzo de 2020 (4).

La infección por el SARS-CoV-2 ofrece un repertorio muy amplio de manifestaciones, afectando cualquier órgano y con diferentes grados de intensidad. Desde formas asintomáticas en la mayoría de los contagiados, hasta cuadros muy floridos. Los síntomas comunes incluyen fiebre, fatiga, tos seca, dolor de garganta y disnea. También se han informado malestar general, diarrea, cefalea, conjuntivitis,

pérdida del gusto y el olfato. El aparato respiratorio es el más afectado con casos de neumonías leves sin necesidad de internación, hasta cuadros de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. A nivel mundial, el 80% de los casos de COVID-19 notificados presentaron síntomas respiratorios leves, el 15% requirieron hospitalización y el 5% de los casos fueron de naturaleza crítica (5). En una cohorte de pacientes graves ingresados en una unidad de cuidados críticos en un hospital de Wuhan, a comienzos de la pandemia, el 67% presentó SDRA, el 71% requirió asistencia ventilatoria mecánica y la mortalidad fue del 61% a los 28 días (6).

En el intento de frenar la circulación de este virus y estimulado por organismos internacionales como la OMS, se han tomado medidas sanitarias vinculadas con el aislamiento de las comunidades y el cese de las actividades productivas y recreacionales. Paralelamente y a sabiendas de que esas medidas, inicialmente efectivas, no podrían sostenerse en el tiempo, la comunidad científica y las compañías farmacéuticas comenzaron con el desarrollo, sin precedentes, de vacunas con el objetivo de frenar la propagación viral y evitar muertes por COVID-19. Actualmente, se han autorizado muchas vacunas para su uso en seres humanos (7).

En Argentina, en diciembre del año 2020, el Ministerio de Salud de la Nación, como organismo rector del sistema de salud, puso en marcha el “Plan Estratégico para la vacunación contra la COVID-19”, teniendo en cuenta la información y recomendaciones disponibles de organismos internacionales, aprobando la utilización primero de la vacuna Sputnik V desarrollada por el Centro Nacional Gamaleya de Epidemiología y Microbiología de Rusia y dando inicio a una estrategia de vacunación escalonada, voluntaria y en etapas en la que se fueron incorporando

distintos grupos de la población definidos como “población objetivo a vacunar”, en forma simultánea y/o sucesiva, sujeta al suministro de vacunas y priorizando las condiciones definidas de riesgo, para alcanzar cobertura a la población general (8). En octubre de 2022, otras vacunas se incorporaron a este Plan, utilizando distintas tecnologías para presentar el virus al sistema inmune (plataformas), como la vacuna ChAdOx1S de origen británico (Oxford/AstraZeneca) y la homóloga *Covishield* del *Serum Institute* de India, que utilizan plataforma de vector viral no replicativo (adenovirus de chimpancé), la ya mencionada Sputnik V que utiliza vector viral no replicativo (adenovirus humanos: 26 y 5), Sinopharm (China), usa virus inactivados, Moderna (USA), utiliza una plataforma de ARNm, al igual que la desarrollada por Pfizer y la Convidecia o Ad5-nCoV vacuna recombinante que utiliza vector viral no replicante de adenovirus tipo 5 que expresa la glicoproteína *Spike* (S) del SARS-CoV-2, producida por el laboratorio del Instituto de Biotecnología de Beijing (Beijing, China) y *CanSino Biologics Inc* (9). Esto permitió que un gran porcentaje de la población argentina haya presentado cobertura para esta infección.

Aproximadamente el 87% de la población contó con una 1ra dosis y un 78% con el esquema completo, habiéndose aplicado aproximadamente 93 millones de dosis, a la mencionada fecha (10).

En el sur de la provincia de Santa Fe, en sintonía con el resto del país, se comenzó la vacunación contra el virus SARS-CoV-2 el 29 de diciembre del 2020, priorizando inicialmente personal de salud, de las fuerzas de seguridad, fuerzas de defensa y del servicio penitenciario, personal docente y no docente del nivel educativo inicial, primario y secundario, mayores de 60 años, y personas entre 18 y 59 años con algún factor de riesgo, para luego extenderse a la población en general (11).

Lo que se observó los dos primeros años de pandemia, donde hubo gran ocupación de camas críticas y alta mortalidad en la 1ra y 2da ola de COVID-19 con tasas de letalidad a nivel país del 2,85% y 1,91% respectivamente (12), fue una disminución en la necesidad de internación en nuestro hospital de 3er nivel de complejidad, tanto de cuadros leves como graves.

Varios estudios han demostrado la eficacia de las vacunas anti-SARS-CoV-2 para prevenir la infección y la hospitalización (13-15), lo que, sumado a la llegada de variantes menos letales, como la Ómicron y probablemente, al mejor conocimiento de la enfermedad y a una mayor experiencia en el tratamiento de estos pacientes, llevó a que fuera mermando el impacto sanitario de esta enfermedad.

Pero cuando nos referimos al paciente con infección grave por SARS-CoV-2, encontramos en la literatura estudios donde la mortalidad no difiere entre los que presentan vacunación completa de los que no están vacunados (16-18). Sin embargo, otros que también comparan estas dos poblaciones, si han comprobado diferencias a favor de la población vacunada (19, 20). Un estudio realizado en el Hospital Posadas de Buenos Aires demostró una menor mortalidad en pacientes con COVID-19 con vacunación completa (21), aunque sin discriminar el sitio de internación (sala general o unidad de cuidados intensivos).

No queda claro entonces, el efecto que tuvo la vacunación en la evolución de la enfermedad grave por COVID-19 dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro país.

Este trabajo fue diseñado para estudiar el impacto que tuvo esta estrategia sanitaria en la evolución de los pacientes con COVID-19 grave internados en nuestra UCI.

Las variables de resultado para estudiar el impacto de la vacunación fueron requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y mortalidad en UCI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y ámbito

Este estudio analítico, observacional de corte transversal y prospectivo, se realizó en la UCI del Hospital Escuela Eva Perón, ubicada en la ciudad de Granadero Baigorria. En esta Unidad de tercer nivel de complejidad se internan cada año aproximadamente 700 pacientes provenientes del área de influencia del hospital, de otros efectores de Rosario y de localidades aledañas. Previo a la pandemia contaba con 14 camas críticas polivalentes y durante las misma con 34, de las cuales 10 se continuaron utilizando para pacientes críticos en general y embarazadas de alto riesgo y 24 fueron asignadas para la atención exclusiva de pacientes con infección por SARS-Cov-2.

El servicio además es sede de la Carrera de postgrado de Especialización en Terapia Intensiva dependiente de la Universidad Nacional de Rosario.

Población, criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, ingresados por enfermedad grave por COVID-19 y diagnóstico confirmado de infección por SARS-Cov-2 a través de un resultado positivo de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), de muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo o lavado bronquioalveolar según las directrices de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y OMS (22), entre el primero de junio del año 2021 y al 31 de agosto del 2022.

Se excluyeron del análisis a las embarazadas, aquellos con historias clínicas incompletas, que no figuren en el registro digital oficial de vacunación y a los fallecidos dentro de las primeras 24 horas de ingreso a UCI.

Muestreo y tamaño muestral

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico consecutivo de los datos de los pacientes incluidos en el estudio.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la Calculadora de Tamaño muestral GRANMO (23) acorde al diseño de este estudio según la bibliografía (24, 25), aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste unilateral, se precisan 97 sujetos en el grupo “vacunados” y 97 en “no vacunados” para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0,16 y el grupo 2 de 0,31. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO.

Instrumentos

Se recopilaron la información demográfica, clínica y analítica a partir de las historias clínicas, registros informáticos centralizados de los servicios de laboratorio y microbiología del hospital y del registro informático del control de calidad de la UCI (SATI-Q). Se verificó el estado de vacunación en el registro informatizado “Sistema de Atención Primaria – SICAP” desarrollado por la Sectorial de Informática del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Los datos se recogieron prospectivamente por los autores y se almacenaron de manera manual digitalizada en una base de datos creada especialmente para este estudio.

Intervenciones

Todos los pacientes recibieron atención de acuerdo a las recomendaciones de las guías actualizadas progresivamente durante la pandemia de COVID-19 (26). No se realizó ningún tipo de intervención relacionada con este estudio.

Variables

De cada paciente se recogieron los siguientes datos:

Al ingreso: edad, sexo, comorbilidades asociadas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis, cáncer, neoplasias hematológicas y enfermedad renal crónica), estado de vacunación: a) no vacunados, b) vacunación incompleta y c) vacunación completa, según las pautas del Ministerio de Salud de la República Argentina, bioquímica rutinaria y score NEWS 2 (*National Early Warning Score*).

A las 24 horas: scores SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*).

Durante la internación: procedimientos de oxigenación y ventilación: asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y días de la misma, ventilación mecánica no invasiva (VNI) y terapia con cánula nasal de alto flujo (CNAF), requerimiento de decúbito prono, falla renal, necesidad de hemodiálisis, uso de vasoactivos y síndrome de distrés respiratorio agudo grave, bioquímica diaria de rutina.

Al final de la internación: días de estancia en UCI y resultado (vive o fallece en la UCI).

Definiciones

- Enfermedad grave por COVID-19 (27): Definición de la OMS de manejo de casos de la COVID-19 para la enfermedad grave: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), más uno de los siguientes: FR >30 c/min, dificultad respiratoria grave o $SO_2 < 90\%$ (aire ambiente) o SDRA, sepsis, shock séptico o muerte.
- Vacunación completa (9, 28): esquema inicial completo, con inicio de síntomas a partir de los 14 días de colocada la última dosis, hasta dentro de los siguientes 4 meses, salvo colocación de dosis de refuerzo o *booster* según recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación.
- Vacunación incompleta (29, 30): pacientes con esquemas incompletos que no alcancen los requisitos de “completamente vacunados”.
- No vacunados: no presentan ninguna dosis de vacuna.
- Esquema inicial: Es el que garantiza una respuesta inmunológica inicial suficiente. El número de dosis es variable, dependiendo de la edad y de la vacuna recibida (9).
 - Cansino: una dosis.
 - AstraZéneca/Covishield, Sputnik V, Pfizer-Biontech o Moderna, Sinopharm (≤ 50 años): dos dosis.
 - Sinopharm (>50 años): dos dosis más una adicional.
 - Con inmunocompromiso: dos dosis más una dosis adicional independiente de la vacuna utilizada.
- Dosis adicional: es la administración de una tercera dosis como parte del esquema primario, cuando la respuesta inmune inicial es probablemente insuficiente. Se agrega una tercera dosis al esquema. El intervalo mínimo para recibir la dosis adicional es de al menos 4 semanas.

- Dosis de refuerzo o *booster*: es la administración de una dosis de vacuna luego de un esquema primario completo con respuesta inmunológica inicial suficiente, teniendo en cuenta la posible disminución de la respuesta en el tiempo. Se aplica periódicamente con un intervalo que no suele ser menor a los 4 meses. Tienen que recibir la dosis de refuerzo o *booster* aquellas personas de 6 meses o más que hayan completado su esquema primario y con un intervalo mínimo de cuatro meses.
- Inmunocompromiso: tratamiento oncológico para tumores sólidos y onco-hematológicos, receptores de trasplante de órgano sólido en tratamiento inmunosupresor, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en los últimos 2 años o en tratamiento inmunosupresor, inmunodeficiencia primaria moderada o grave, personas que viven con VIH independientemente del recuento de CD4 y niveles de carga viral, tratamiento activo con corticosteroides en dosis altas o medicación inmunosupresora, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, enfermedades autoinmunes y/o tratamientos con inmunosupresores, inmunomoduladores o biológicos.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Las primeras, se representaron en las tablas como números (n) y porcentajes (%), mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, como medianas y rango intercuartílico (RI) (P 25 – P75). Se aplicó el test de Chi- cuadrado, Chi- cuadrado con corrección de continuidad o test de Fisher según criterios de aplicación, para comparar variables cualitativas entre dos grupos (parcialmente vacunados y

vacunados versus no vacunados). Se usó el test t de Student una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza.

Cuando no se cumplió el requisito de normalidad, se empleó el test de la U de Mann-Whitney. Cuando se detectaron diferencias significativas, se determinaron intervalos de confianza (IC) al 95%. Se realizó inicialmente un análisis de regresión logística univariante y posteriormente, un modelo de regresión logística multivariable, que expresó la fuerza de asociación entre el requerimiento de AVM, y mortalidad, y el estado de vacunación (parcialmente vacunados y vacunados versus no vacunados) ajustada por factores de confusión. Se calcularon las OR (odds ratio) y los IC al 95%. En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 22.0 (*IBM Corporation*, NY, Estados Unidos).

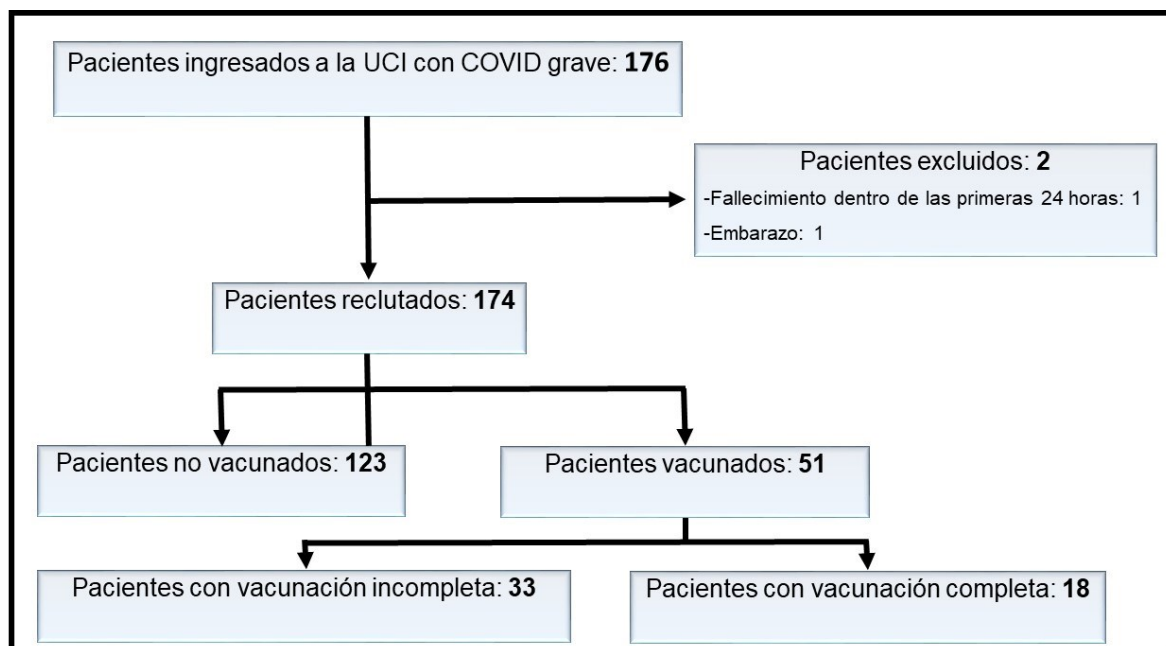
Consideraciones Éticas

Este estudio se llevó a cabo con la previa aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela “Eva Perón” y de la Comisión Académica de la CTI. Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó el nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información sólo se manejó por los autores y por ningún motivo, estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio. Se prescindió del consentimiento informado, debido al carácter puramente observacional del estudio y no se realizaron intervenciones relacionadas con el mismo. Se respetaron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Entre el 1ro de junio de 2022 y el 31 de agosto 2022 (14 meses), ingresaron a la UCI del Hospital Escuela Eva Perón 176 pacientes con COVID-19 grave. La selección de los pacientes para éste estudio se observa en la figura 1.

Figura 1. Selección de pacientes.



En la tabla 1 se presentan las características generales (variables clínicas y datos evolutivos) de los 174 pacientes finalmente seleccionados como población de estudio.

El sexo masculino representó al 59,8% de la población analizada. La edad fue de 54 años (RI 44; 62); las medianas y (RI) de APACHE II, SOFA y NEWS fueron: 14 (10; 20), 5 (3; 8) y 8 (8; 11). Del total de pacientes, 146 (83,9%) recibieron AVM, con 9 días como mediana (RI 4; 15) en lo que respecta al tiempo de vinculación a la misma. Hubo una estancia en la UCI de 10 días como mediana (RI 5; 16) con una

mortalidad global del 67,2%. El 29,3 % recibió al menos una dosis de vacuna anti-SARS-CoV-2.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Características generales	COVID-19 Grave (n= 174)
Edad (años)	54 (44 - 62)
Sexo masculino	104 (59,8)
SOFA	5 (3 - 8)
APACHE II	14 (10 - 20)
NEWS2	8 (8 - 11)
Hipertensión arterial	64 (36,8)
Diabetes mellitus	52 (29,9)
EPOC	8 (4,6)
Asma	13 (7,3)
Comorbilidades => 2	68 (39,1)
Oxigenoterapia a través AVM	146 (83,9)
Días de AVM	9 (4 - 15)
Oxigenoterapia con VNI	10 (5,7)
Oxigenoterapia con CNAF	47 (27)
Decúbito prono	73 (42)
IRA	59 (33,9)
IRA con requerimiento de hemodiálisis	15 (8,6)
Uso de vasoactivos	84 (48,3)

SDRA grave	115 (66,1)
LDH (mg/dl)	533,5 (386,3 - 815,5)
PCR (mg/dl)	10,1 (4,4 - 18,5)
PCT (ng/ml)	0,2 (0,1 - 0,9)
IL-6 (pg/ml)	29,8 (9,3 - 107,2)
Dímero D (mg/dl)	1,2 (0,5 - 3,2)
Ferritina (ug/L)	1594 (893 - 2377)
pH	7,37 (7,27 - 7,41)
FiO ₂	100 (80 - 100)
Índice PaFiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂)	102,5 (72 - 156)
PCO ₂	34 (40 - 48)
Estancia en UCI (días)	10 (5 - 16)
Mortalidad en UCI	117 (67,2)
No vacunados	123 (70,7)
Vacunados	51 (29,3)
▪ Con vacunación incompleta	33 (64,7)
▪ Con vacunación completa	18 (35,3)

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*); NEWS2 (*National Early Warning Score 2*); EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica); AVM (asistencia ventilatoria mecánica); VNI (ventilación no invasiva); CNAF (cánula nasal de alto flujo); IRA (Injuria renal aguda); SDRA (Síndrome de distrés respiratorio agudo); LDH (Lactato deshidrogenasa); PCR (Proteína C reactiva); PCT (Procalcitonina); IL-6 (Interleucina 6) FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno); Índice PaFiO₂ (PaO₂/FiO₂); PCO₂ (Presión parcial de dióxido de carbono); UCI (Unidad de Cuidados Intensivos). Las variables cualitativas se representaron números (n) y porcentajes (%), y las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, como medianas y rango intercuartílico (RI) (P 25 – P75).

En la tabla 2 se encuentran los valores obtenidos entre las distintas variables de los pacientes estudiados, según si recibieron o no alguna dosis de vacuna. Se puede observar que no hubo diferencias en la edad ni en el sexo en ambos grupos. Sí hubo

diferencias significativas respecto al escore de gravedad SOFA, presentando valores más elevados en la población no vacunada. También se hallaron diferencias significativas respecto a la necesidad de AVM, siendo menor en los pacientes vacunados con al menos una dosis. Esta población también presentó menor necesidad de vasoactivos durante la internación y valores más bajos de LDH, PCR, y PCT, con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Distribución de las variables según el estado de vacunación.

Características	Estado de vacunación		p
	No vacunados (n = 123)	Vacunados (n = 51)	
Edad (años)	52 (44 - 61)	56 (46 - 63)	0,288
Sexo masculino	71 (57,7)	33 (64,7)	0,497
SOFA	6 (4 - 8)	4 (3 - 7)	0,003
APACHE II	15 (11 - 20)	13 (9 - 18)	0,110
NEWS2	8 (8 - 11)	8 (8 - 10)	0,003
Hipertensión arterial	46 (37,4)	18 (35,3)	0,864
Diabetes mellitus	37 (30,1)	15 (29,4)	1
EPOC	4 (3,3)	4 (7,8)	0,235
Asma	12 (9,8)	1 (2)	0,112
Comorbilidades => 2	45 (36,6)	23 (45,1)	0,310
Oxigenoterapia a través AVM	108 (87,8)	38 (74,5)	0,041
Días de AVM	9 (5 - 15,5)	7 (1 - 11,5)	0,072
Oxigenoterapia con VNI	4 (3,3)	6 (11,8)	0,066

Oxigenoterapia con CNAF	27 (22)	20 (39,2)	0,025
Decúbito prono	57 (46,3)	16 (31,4)	0,091
IRA	46 (37,4)	13 (25,5)	0,160
IRA con requerimiento de hemodiálisis	9 (7,3)	6 (11,8)	0,378
Uso de vasoactivos	69 (56,1)	15 (29,4)	0,002
SDRA grave	80 (65)	35 (68,6)	0,726
LDH (mg/dl)	641 (428,5 - 890)	436 (318 - 515,5)	< 0,001
PCR (mg/dl)	11,3 (4,85 - 19,75)	7 (3,7 - 13,4)	0,017
PCT (ng/ml)	0,29 (0,13 - 1,19)	0,13 (0,07 - 0,47)	0,001
IL-6 (pg/ml)	30,9 (10,3 - 115,85)	24,1 (6,35 - 73,7)	0,096
Dímero D (mg/dl)	1,13 (0,53 - 3,33)	1,16 (0,53 - 2,76)	0,9
Ferritina (ug/L)	1700 (949 - 2370)	1280 (753 - 2235)	0,107
pH	7,36 (7,26 - 7,41)	7,38 (7,30 - 7,41)	0,235
FiO ₂	88 (68 - 118)	84 (71 - 128)	0,972
Índice PaFiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂)	103 (70,5 - 153)	95 (73,5 - 188,7)	0,501
PCO ₂	40 (34 - 49)	39 (33,5 - 47)	0,664
Estancia en UCI (días)	10 (5 - 16,50)	8 (5 - 14,50)	0,426
Mortalidad en UCI	84 (68,3)	33 (64,7)	0,723

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*); NEWS2 (*National Early Warning Score 2*); EPOC (*Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*); AVM (*asistencia ventilatoria mecánica*); VNI (*ventilación no invasiva*); CNAF (*cánula nasal de alto flujo*); IRA (*Injuria renal aguda*); SDRA (*Síndrome de distrés respiratorio agudo*); LDH (*Lactato deshidrogenasa*); PCR (*Proteína C reactiva*); PCT (*Procalcitonina*); IL-6 (*Interleucina 6*) FiO₂ (*fracción inspirada de oxígeno*); Índice PaFiO₂ (*PaO₂/FiO₂*); PCO₂ (*Presión parcial de dióxido de carbono*); UCI (*Unidad de Cuidados Intensivos*). Las variables cualitativas se representaron números (n) y porcentajes (%), y las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, como medianas y rango intercuartílico (RI) (P 25 – P75).

En la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de regresión logística binaria univariado. En cuanto a la capacidad de predecir requerimiento de AVM en el paciente con COVID-19 grave, se puede inferir que la vacunación actúa como predictor independiente, al igual que los escores NEWS2, SOFA y el uso de vasoactivos, la PCR y LDH.

Tabla 3. Resultados del análisis de regresión logística binaria para evaluar la capacidad predictiva de cada variable para predecir requerimiento de AVM en pacientes con COVID-19 grave.

Variable	AVM		p
	OR	IC 95%	
Vacunación	0,40	0,177 - 0,931	0,033
Edad (años)	1,00	0,970 - 1,034	0,940
SOFA	1,63	1,273 - 2,091	< 0,001
NEWS2	1,64	1,284 - 2,099	< 0,001
Uso de vasoactivos	16,65	3,811 - 72,798	< 0,001
PCT (ng/ml)	1,48	0,854 - 2,580	0,162
PCR (mg/dl)	1,05	1,003 - 1,116	0,037
LDH (mg/dl)	1,00	1,001 - 1,004	0,008

AVM (asistencia ventilatoria mecánica); SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); NEWS2 (*National Early Warning Score 2*); PCT (procalcitonina); PCR (proteína C reactiva); LDH (lactato deshidrogenasa); OR (odds ratio); IC (intervalos de confianza).

En la tabla 4 se observa que el haber recibido o no alguna dosis de vacuna, no tuvo valor predictivo para la mortalidad.

Tabla 4. Resultados del análisis de regresión logística binaria para evaluar la capacidad predictiva de cada variable para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 grave.

Variable	Mortalidad		p
	OR	IC 95%	
Vacunación	0,85	0,428 - 1,695	0,646
Edad (años)	1,02	0,998 - 1,050	0,073
SOFA	1,30	1,144 - 1,494	< 0,001
NEWS2	1,49	1,233 - 1,802	< 0,001
Uso de vasoactivos	8,08	3,711 - 17,630	< 0,001
PCT (ng/ml)	1,24	0,966 - 1,593	0,092
PCR (mg/dl)	1,03	1,000 - 1,075	0,050
LDH (mg/dl)	1,00	1,000 - 1,002	0,020

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); NEWS2 (*National Early Warning Score 2*); PCT (procalcitonina); PCR (proteína C reactiva); LDH (lactato deshidrogenasa). OR (odds ratio); IC (intervalos de confianza).

En las tablas 5 y 6 se muestra el análisis multivariante (considerando la colindancia de variables), donde se constata la pérdida de significación estadística de la variable vacunación, para predecir requerimiento de AVM y mortalidad en pacientes con COVID-19 grave.

Tabla 5. Resultados del análisis de regresión logística binaria multivariante para evaluar la capacidad predictiva de las variables para predecir requerimiento de AVM en pacientes con COVID-19 grave.

Variable	AVM		p
	OR	IC 95%	
Vacunación	0,639	0,259 - 1,577	0,331
SOFA	1,616	1,257 - 2,077	< 0,001
PCR (mg/dl)	1,054	0,992 - 1,120	0,092

AVM (asistencia ventilatoria mecánica); SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); PCR (proteína C reactiva). OR (odds ratio); IC (intervalos de confianza).

Tabla 6. Resultados del análisis de regresión logística binaria multivariante para evaluar la capacidad predictiva de las variables para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 grave.

Variable	Mortalidad		p
	OR	IC 95%	
Vacunación	1,30	0,622 - 2,754	0,479
SOFA	1,31	1,141 - 1,509	< 0,001
PCR (mg/dl)	1,03	0,991 - 1,072	0,128

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); PCR (proteína C reactiva). OR (odds ratio); IC (intervalos de confianza).

DISCUSION

Este trabajo, diseñado para evaluar el impacto de la vacunación anti-SARS-CoV-2 en una población de pacientes con COVID-19 grave ingresados a una UCI polivalente, respecto al requerimiento de AVM y a la mortalidad en UCI, evidenció que la vacunación se comportó como un factor protector respecto a la necesidad de AVM de manera aislada, pero no así al realizar el ajuste por factores confundidores. No se pudo demostrar beneficio de la misma en lo concerniente a la mortalidad. Cuando se analizaron las características generales de la población estudiada, se observó que la misma era joven y predominantemente masculina. Esta última característica coincide con la literatura analizada (16-21), y podría deberse al mayor riesgo de progresar a cuadros graves de esta población, debido a las diferencias fisiológicas en cuanto a la respuesta inmunitaria innata y adaptativa a la infección (31). Por otra parte, nuestra población de estudio resultó más joven que las halladas en la literatura, probablemente porque se la comparó con estudios europeos, que presentaron una población más añosa, sumado a la configuración de nuestro sistema de salud nacional, donde los adultos mayores suelen atenderse por el Programa de Atención Médica Integral (PAMI) en otras instituciones (32). Los scores de gravedad realizados, *NEWS2*, *SOFA*, *APACHE II*, reflejan la severidad de los pacientes ingresados en este trabajo. Es sabido que valores altos de dichas escalas están relacionados con mayor mortalidad según la literatura (33-35). En nuestra población se observó que los pacientes con al menos una dosis de vacuna presentó scores de *NEWS2* y *SOFA* más bajos que los no vacunados, con significación estadística, a diferencia de lo observado por Morales *et al.* (36), donde la discrepancia hallada no tuvo significación. Se puede pensar entonces en un efecto

protector de la vacuna en cuanto a la capacidad de disminuir las consecuencias de la infección en los distintos órganos y sistemas evaluados por esas escalas. Ejemplo de esto es lo observado en el mayor uso de vasoactivos y requerimiento de AVM en los no vacunados. Aquí debemos aclarar que es probable también que el mayor uso de drogas para realizar sedoanalgesia en AVM se asocie a vasoplejía y requerimiento de aminas vasoactivas. Estos hallazgos no se han visto reflejados en el trabajo de Grapsa *et al.* (19), probablemente porque en este último la población de estudio en su totalidad requirió AVM.

Si bien en la bibliografía analizada respecto al uso de CNAF entre vacunados y no vacunados no hubo concordancia, en nuestro estudio sí se vio menor uso en aquellos que no recibieron vacunación con diferencia estadísticamente significativa. El presentar mayor gravedad, objetivado por las diferencias en las escalas mencionadas anteriormente puede ser uno de los motivos, si bien en la comparación de gasometría al ingreso y el desarrollo de SDRA no fue diferente en ambos grupos. También podría justificarse esta diferencia a que la población con vacunación ingresó a UCI en periodos más avanzados de la pandemia, cuando ya había un mayor conocimiento de esta técnica de ventilación en cuanto a sus ventajas y desventajas. Así mismo, el mayor uso de CNAF en los vacunados podría responder el por qué este grupo requirió menor AVM. Creemos que el antecedente de vacunación ejerció un efecto protector respecto a esta variable, lo que se vio reflejado en el análisis de regresión logística binaria univariado, donde el haber tenido al menos una dosis de vacuna disminuyó a la mitad la posibilidad de requerir AVM (OR 0,40 – IC95% 0,177-0,931- p 0,033). Este resultado no pudo ser reproducido cuando se ajustó el análisis incluyendo a los factores confundidores en la regresión logística, lo que podría deberse al bajo porcentaje de pacientes con

vacunación completa. Sumado a esto, el número de pacientes totales necesarios para un efecto significativo debería haber sido mayor, como se mostró en líneas precedentes con el cálculo del tamaño muestral. Por tanto, de haber tenido una muestra más grande, probablemente la vacunación haya mantenido el factor de protección para el requerimiento de AVM al ajustar por variables confundidoras. En la literatura también se observan discrepancias, aunque hay que tener presente que los diseños de los trabajos de investigación no son iguales al nuestro. Hemos encontrado estudios donde la vacunación ejerce un efecto protector con diferencias estadísticamente significativas (16, 20), y otros donde existe beneficio pero sin significación estadística (17). Ejemplo de esto es el trabajo de Bruni *et al.* (37), donde se evalúa una cohorte de pacientes críticos con COVID-19 ingresados a UCI y se la divide en dos grupos, uno con vacunación completa *versus* otro con vacunación incompleta/no vacunados, y se compara el requerimiento de AVM al ingreso, a las 24 horas y a los 7 días, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

Durante la enfermedad por COVID-19 se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de reactantes de inflamación aguda como la PCR y PCT (38, 39), y de biomarcadores de daño tisular como la LDH (40). Al igual que en el trabajo de Trofin *et al.* (41), se encontraron diferencias estadísticamente significativas de estos marcadores entre los no vacunados y vacunados, con valores más elevados en los primeros. Es sabido que una respuesta inflamatoria exagerada al SARS-CoV-2 contribuye a la gravedad de la enfermedad y muerte en pacientes con COVID-19 (42), se podría suponer entonces, que la vacunación permite una respuesta inmunológica más controlada frente al virus.

Son numerosos los estudios (13-15, 43-45) que demuestran la capacidad de las vacunas en disminuir la carga de esta enfermedad en los sistemas de salud, evitando nuevas infecciones, caída de ingresos hospitalarios, menor evolución a cuadros graves y por ende, menor requerimiento de ingresos a UCI. Si bien era algo que se observaba a medida que avanzaba el plan de vacunación en nuestra región, se quiso a partir de este trabajo, evaluar si los pacientes con COVID-19 grave con al menos una dosis de vacuna morían menos, que los que no estaban vacunados. No se ha encontrado diferencia respecto a este resultado según el estado de vacunación. Se puede pensar, a partir de esto, que una vez desencadenado el proceso inflamatorio tras la infección y alcanzado un umbral de gravedad, el presentar inmunidad por la vacunación no interfiere en la evolución a muerte. Una importante diferencia con los trabajos de Grapsa *et al.* (19) y Myers *et al.* (20), donde sí encuentran una disminución en la mortalidad en aquellos con cobertura completa, es que en nuestro trabajo se compararon a los enfermos no vacunados con una gran proporción de pacientes con esquemas incompletos. Se puede considerar que se podría haber hallado el factor protector de la vacunación si hubiera habido un grupo mayor con esquemas de vacunación completo con quienes comparar a los no vacunados. Es destacable también, que incluso en aquellos estudios donde tampoco se logró evidenciar esta ventaja, como en los trabajos de Motos *et al.* (16), de Hilty *et al.* (17) y el de Grasselli *et al.* (18), siempre se destacó que la población parcialmente vacunada o con vacunación completa era más añosa o con más comorbilidades, y que a pesar de eso, no morían más que los más jóvenes o con menos comorbilidades, otorgándole entonces cierto poder protector. Estas diferencias en cuanto a la edad y a la prevalencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, EPOC y asma, no se han visto reflejadas en nuestro

trabajo. Esto puede ser explicado en parte, a que este estudio comenzó a realizarse cuando la población menor de 60 años con comorbilidades aun no era prioridad en el plan de vacunación. Para abril del 2021 solo el 6% de este grupo tenía al menos una dosis de vacuna a nivel nacional (46), y en la provincia de Santa Fe para finales de mayo del 2021, aún no se había iniciado la vacunación para ese grupo de riesgo (47).

Por otro lado, el haber sido los mayores de 60 años prioridad en la campaña de vacunación, alcanzando niveles de cobertura muy buenos (95% en junio de 2022) (48), podría explicar el bajo porcentaje de este grupo etario internado en nuestra institución, sumado a las características propias del perfil de atención del centro. Este trabajo presenta varias limitaciones. Primero, dada la falta de aleatorización de la vacunación en entornos reales, todos los diseños de estudio observacional están sujetos a sesgo porque las personas vacunadas suelen ser diferentes de las personas no vacunadas respecto de su riesgo de contraer la enfermedad y demás variables, independientemente de la vacunación. Segundo, no se registró el nombre de la variante del virus circulante al momento del ingreso del paciente a la UCI, sino en forma retrospectiva. Debido a esto, estuvieron involucradas diferentes variantes de COVID-19 con distinta virulencia y letalidad en los dos grupos evaluados. Tercero, no se registró el dato de infección previa por SARS-Cov-2. Dato sin duda importante, ya que la respuesta inmune a la infección, podría haber potenciado a la generada por la vacunación (49, 50). Cuarto, no se comparó la afectación pulmonar mediante radiografías o tomografías computadas entre pacientes vacunados y no vacunados. Quinto, el haber comparado el impacto de la vacunación entre dos grupos con tamaño muestral dispar, probablemente haya hecho que las diferencias halladas no tengan significación estadística. Esto podría haberse subsanado con un

mayor número de pacientes con esquema de vacunación completo. Finalmente, al ser un estudio unicéntrico, los resultados no se pueden extrapolar en otras poblaciones ya que las características de la pandemia de COVID-19 no fueron homogéneas en todo el territorio.

CONCLUSION

Los pacientes con COVID-19 grave internados en una UCI polivalente que recibieron al menos una dosis de vacuna anti-SARS-CoV-2 no mostraron diferencias significativas respecto del requerimiento de AVM y mortalidad en comparación con los no vacunados, al realizar un ajuste por variables confundidoras. Sin embargo, es probable que, si el tamaño muestral hubiese sido mayor, el efecto protector podría haberse demostrado.

BIBLIOGRAFIA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England). 2020;395(10223):497-506.
2. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 [Technical documents]. 2020 [updated 2020-03-18]. 9 p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
3. Hua J, Shaw R. Corona Virus (COVID-19) "Infodemic" and Emerging Issues through a Data Lens: The Case of China. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(7).
4. Salud OPdl. Informe de situación COVID-19, n.1 (31 de marzo del 2020). Organización Panamericana de la Salud. 2020:6 p.
5. Talukder A, Razu SR, Alif SM, Rahman MA, Islam SMS. Association Between Symptoms and Severity of Disease in Hospitalised Novel Coronavirus (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2022;15:1101-10.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(5):475-81.
7. Salud OPdl. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19. Orientación provisional. 17 de marzo del 2021 [Technical reports]. 2021 [updated 2021-06-11]. 89 p.]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54270>.

8. PLAN ESTRATÉGICO PARA LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19 EN LA REPÚBLICA ARGENTINA, (2020).
9. Argentina MdSdIR. Preguntas frecuentes sobre la vacuna contra COVID-19 2023 [updated 6 de Marzo 2023]. Available from:
<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/preguntas-frecuentes#indice>.
10. Salud OPdl. Vacunación contra la COVID-19 en la Región de las Américas. [Technical reports]. 2023. Available from: https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion-es.asp.
11. De Candia LF, Bulla VB, Cordone RR, Saraceni L, Montaner AV, Quignard M. Crónica de la pandemia en la ciudad de Rosario. 2021.
12. Costa JM. Las tres olas de coronavirus en la Argentina: diferencias en contagios, muertos y vacunados. La Nación. 2022
13. Bahl A, Johnson S, Maine G, Garcia MH, Nimmagadda S, Qu L, et al. Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study. *Lancet regional health Americas*. 2021;4:100065.
14. Baum U, Poukka E, Palmu AA, Salo H, Lehtonen TO, Leino T. Effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 infection and Covid-19 hospitalisation among Finnish elderly and chronically ill-An interim analysis of a nationwide cohort study. *PloS one*. 2021;16(11):e0258704.
15. Scruzzi GF, Aballay LR, Carreño P, Díaz Rousseau GA, Franchini CG, Cecchetto E, et al. [Vaccination against SARS-CoV-2 and its relationship with illness and death from COVID-19 in Argentina Vacinação contra SARS-CoV-2 e sua relação com doença e morte por COVID-19 na Argentina]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2022;46:e39.

16. Motos A, López-Gavín A, Riera J, Ceccato A, Fernández-Barat L, Bermejo-Martin JF, et al. Higher frequency of comorbidities in fully vaccinated patients admitted to the ICU due to severe COVID-19: a prospective, multicentre, observational study. *The European respiratory journal*. 2022;59(2).
17. Hilty MP, Keiser S, Wendel Garcia PD, Moser A, Schuepbach RA. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination is associated with reduced ICU admission rate and disease severity in critically ill COVID-19 patients treated in Switzerland. *Intensive care medicine*. 2022;48(3):362-5.
18. Grasselli G, Zanella A, Carlesso E, Florio G, Canakoglu A, Bellani G, et al. Association of COVID-19 Vaccinations With Intensive Care Unit Admissions and Outcome of Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia in Lombardy, Italy. *JAMA network open*. 2022;5(10):e2238871.
19. 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 network open*. 2022;5(10):e2235219.
20. Myers LC, Kipnis P, Greene J, Lawson B, Escobar GJ, Fireman BH, et al. Adults hospitalized with breakthrough COVID-19 have lower mortality than matched unvaccinated adults. *Journal of internal medicine*. 2022;292(2):377-84.
21. MARINO C, HAFNER M, BALDINI M, DÍAZ AGUIAR P, MARIÑO GA, CARRO GV. PANDEMIA POR COVID-19: EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD DE PACIENTES INTERNADOS EN RELACIÓN A LA VACUNACIÓN. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2022;82(6).

22. Salud OPdl. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19 2020 [updated 8 de julio del 2020]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52471>.
23. Marrugat J. Calculadora de Tamaño muestral GRANMO: Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders; 2012 [updated Abril 2012]. Versión 7.12 [Available from: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>].
24. FERNÁNDEZ C. Hablemos de... Cálculo de la muestra. ¿Cómo y por qué? In: Carlos. UdECSdMPHCS, editor. GH CONTINUADAMAYO-JUNIO 2004. p. 50-4 p.
25. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. In: México SdSdEdT, editor. Salud en Tabasco2005. p. pp. 333-8.
26. Argentina MdSdIR. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 3.0. 2020 [updated Septiembre 2020]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/abordaje-terapeutico>.
27. Salud OMdl. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales 2020 [updated 27 de mayo de 2020]. 68 p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>.
28. Salud OMdl. Estimación de la efectividad de las vacunas anti-COVID-19 frente a las hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) asociadas al SARS-CoV-2 confirmado mediante pruebas de laboratorio: una evaluación con el diseño de «test negativo»: documento de orientación 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342698>.
29. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. The New England journal of medicine. 2021;385(19):1761-73.

30. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *The New England journal of medicine*. 2021;385(24):e83.
31. Equipo del Sistema de Gestión de Incidentes (IMST) -Oficina de Equidad GyDCE. Diferencias por razones de sexo en relación con la pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas. Organización Panamericana de la Salud; 2021. p. p 12.
32. Oliveri ML. Envejecimiento y atención a la dependencia en Argentina. *BID-Eurosocial*. 2020:70 p.
33. Monk M, Torres J, Vickery K, Jayaraman G, Sarva ST, Kesavan R. A Comparison of ICU Mortality Scoring Systems Applied to COVID-19. *Cureus*. 2023;15(2):e35423.
34. Tyagi A, Tyagi S, Agrawal A, Mohan A, Garg D, Salhotra R, et al. Early Warning Scores at Time of ICU Admission to Predict Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2021:1-5.
35. Chikhalkar B, Gosain D, Gaikwad S, Deshmukh R. Assessment of National Early Warning Score 2 as a Tool to Predict the Outcome of COVID-19 Patients on Admission. *Cureus*. 2022;14(1):e21164.
36. Morales Varas G, Sánchez Casado M, Padilla Peinado R, Morán Gallego F, Buj Vicente M, Rodríguez Villamizar A. [Effects of vaccination against COVID-19 on the evolution of critically ill patients]. *Medicina intensiva*. 2022;46(10):588-90.
37. Bruni A, Longhini F, Macheda S, Biamonte E, Pasqua P, Neri G, et al. Characteristics of unvaccinated and vaccinated critically ill COVID-19 patients in Calabria region (Italy): A retrospective study. *Frontiers in medicine*. 2022;9:1042411.

38. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):389-99.
39. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2022;13:857573.
40. Ergenc I, Capar E, Erturk SB, Bahramzade G, Atalah F, Kocakaya D, et al. Diagnostic performance of lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes levels for the severity of COVID-19. *Journal of medical biochemistry*. 2023;42(1):16-26.
41. Trofin F, Nastase EV, Roşu MF, Bădescu AC, Buzilă ER, Miftode EG, et al. Inflammatory Response in COVID-19 Depending on the Severity of the Disease and the Vaccination Status. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(10).
42. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *The American journal of pathology*. 2021;191(1):4-17.
43. Whittaker R, Bråthen Kristofferson A, Valcarcel Salamanca B, Seppälä E, Golestani K, Kvåle R, et al. Length of hospital stay and risk of intensive care admission and in-hospital death among COVID-19 patients in Norway: a register-based cohort study comparing patients fully vaccinated with an mRNA vaccine to unvaccinated patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022;28(6):871-8.
44. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature reviews Immunology*. 2021;21(8):475-84.

45. Mhawish H, Mady A, Alaklobi F, Aletreby W, Asad T, Alodat M, et al. Comparison of severity of immunized versus non-immunized COVID-19 patients admitted to ICU: A prospective observational study. *Annals of medicine and surgery* (2012). 2021;71:102951.
46. Sólo el 6% de los menores de 60 con comorbilidades recibió una vacuna contra el COVID-19 en la Argentina. *Infobae*. 2021 28 Abril 2021;Sect. Salud.
47. Albani M. La provincia definió el orden de vacunación a menores de 60 años con comorbilidades. *UNO Santa Fe*. 2021 26/05/2021.
48. Salud OPdl. Análisis de la vacunación contra la COVID-19 en la Región de las Américas. Desglose por sexo y edad y en subpoblaciones seleccionadas. Organización Panamericana de la Salud. 2022:26 p.
49. Ali H, Alahmad B, Al-Shammari AA, Alterki A, Hammad M, Cherian P, et al. Previous COVID-19 Infection and Antibody Levels After Vaccination. *Frontiers in public health*. 2021;9:778243.
50. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *The New England journal of medicine*. 2022;386(13):1207-20.