

Disminución de la mortalidad hospitalaria por COVID-19 y la vacunación contra el SARS-COV-2: un análisis retrospectivo en una cohorte estatal mexicana

Reyna Figueroa, Jesús¹
Castillo Robledo, Eduardo²
Salyano Peñuelas, Yolanda A.¹
Fernández Clamont, Francisco J.³

COVID-19 hospital mortality and SARS-COV-2 vaccination influence: a retrospective analysis in a Mexican state cohort

Fecha de aceptación: diciembre 2023

Resumen

INTRODUCCIÓN. El fin de la emergencia sanitaria por COVID-19 ha sido declarado, el papel de la vacunación fue muy importante para su control, prevención de complicaciones y muerte.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado a grave hospitalizados. Los egresados por defunción se consideraron casos y los controles fueron pacientes que egresaron por mejoría del cuadro agudo. Se utilizó un análisis bivariado para determinar los factores asociados a muerte por COVID-19 y se calculó razón de momios.

RESULTADOS. Un total de 29 250 (10.1%) pacientes requirieron hospitalización, y 13 866 (47.4%) de ellos fallecieron. El mayor número eran pacientes no vacunados (62.1%) y 6 655 (22.7%) tenían esquema incompleto. La cifra de cobertura vacunal en el grupo de casos fue de 5.5%

CONCLUSIONES. El 74.4% de las defunciones por COVID-19 adolecieron de vacunación, a ello se suma el 20% de los que presentaron esquema incompleto. No se debe olvidar, sin embargo, que es necesario el control de otros factores de riesgo, ya que continuamente se ha demostrado que influyen en un desenlace no deseado.

Palabras clave: mortalidad, vacunación, COVID-19.

Abstract

INTRODUCTION. The end of the COVID-19 health emergency has been declared, the role that vaccination played for its control must be disseminated to impact the population through policies, strengthening its importance in the prevention of complications, including death.

MATERIAL AND METHODS. Through a case-control study, hospitalized subjects with a diagnosis of moderate to severe COVID-19 were included. The discharges due to death were considered cases and the controls were subjects who were discharged due to improvement of the acute condition. A bivariate analysis was used to determine the factors associated with death from COVID-19 and the odds ratio was calculated.

RESULTS. A total of 29 250 (10.1%) subjects required hospitalization and 13 866 (47.4%) of them died. The highest percentage were unvaccinated patients with 62.1% and 6 655 (22.7%) had incomplete regimen. The percentage of vaccination coverage in the group of cases was 5.5%.

CONCLUSIONS. 74.4% of deaths from COVID-19 suffered from vaccination to this is added the 20% of those who presented incomplete scheme. It should not be forgotten however that control of other risk factors is necessary, as they have been continuously shown to influence an unwanted outcome.

Keywords: mortality, vaccination, COVID-19.

¹ Dirección General, Instituto de Salud del Estado de México

² Subdirección de Atención Médica, Instituto de Salud del Estado de México

³ Secretaría de Salud del Estado de México

Correspondencia: Dr. Jesús Reyna Figueroa

Instituto de Salud del Estado de México.

Avenida Independencia Oriente 1009, Colonia Reforma y FFCC, C.P. 50070, Toluca, Estado de México.

Dirección electrónica: jesusreynaf@gmail.com

Introducción

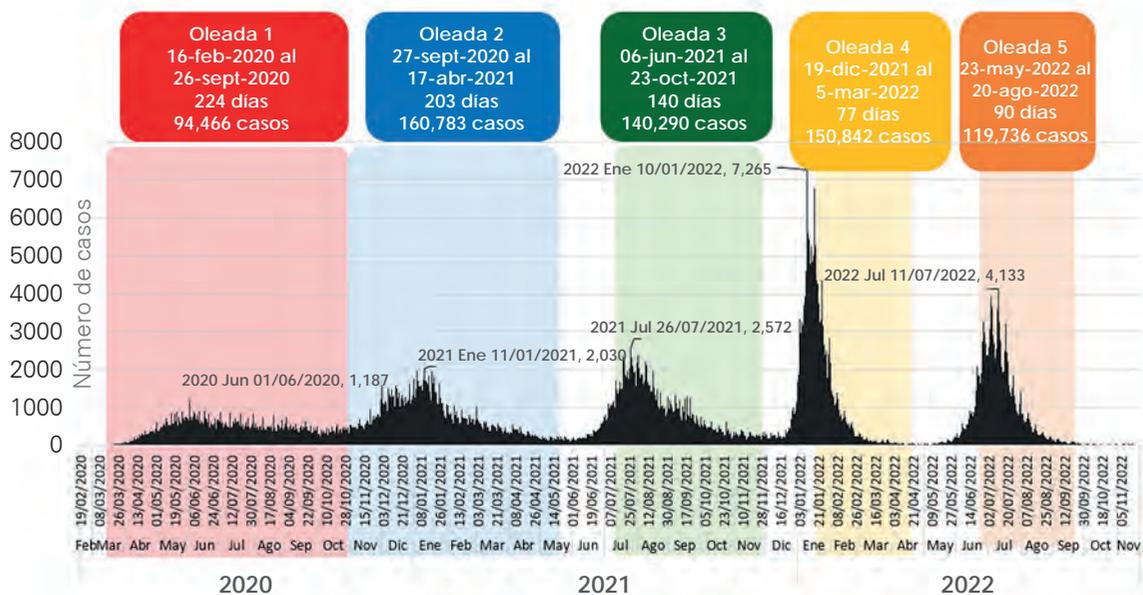
Recientemente se declaró el fin de la emergencia sanitaria ocasionada por COVID-19 en algunas regiones del mundo, dejando como secuela altas tasas de morbilidad y mortalidad,¹ las cifras oficiales notificaron hasta el 30 de junio de 2023 la muerte de más de 6.9 millones de personas debido al virus; de ellas, 334336 (4.8%) se produjeron en México, cifra que coloca a nuestro país en el quinto lugar mundial en este rubro.²

Un factor relevante para la limitación de la infección fue que, en un tiempo corto, se desarrollaron vacunas altamente efectivas y seguras,^{3,4} y es en este periodo donde el papel y los resultados poblacionales deben ser difundidos de manera que esto se tome en cuenta e influya en la población a través de políticas públicas en las que se plasme la importancia de la inmunización en la prevención de complicaciones, entre ellas la muerte.^{5,6} Hasta el 15 de abril de 2022 se habían aplicado aproximadamente 13.3 billones de dosis de vacuna contra el COVID-19 en todo el mundo, 69.9% de ellas correspondieron a una dosis, 29.3% se administraron en países en vías de desarrollo.⁷

A finales de diciembre de 2020 se inició la campaña de vacunación contra el coronavirus en México, con cifras de población a la que se aplicó al menos una dosis de 71.29% a principios de julio de 2022; 63% con esquema completo de inmunización, posicionándose como el segundo lugar en dosis administradas en América Latina y el Caribe, lo que corresponde a 209 673 612 biológicos a 88 449 704 personas, según la información de la Secretaría de Salud Federal.^{8,9}

El presente estudio se llevó a cabo en el Estado de México, ubicado en el centro de la República Mexicana, con una población estimada de 16 992 418 habitantes, de los cuales 51.4% son mujeres y 48.6% son hombres; ocupa el primer lugar a nivel nacional por número de habitantes y tiene una extensión de 22 500 km².¹⁰ El Instituto de Salud del Estado de México (ISEM), perteneciente a la Secretaría de Salud de dicho estado, da cobertura de salud a personas sin seguridad social, y a partir de abril de 2020 reconvirtió 25 hospitales de segundo y tercer nivel para dar atención a los pacientes con COVID-19 en las diferentes olas epidémicas que se presentaron con el mayor número de enfermos (figura 1), y hasta abril de 2023 aplicaron más de 35 millones de dosis de vacuna, con un porcentaje de cobertura del 80% de los casi 16 millones de habitantes de su territorio.¹¹

Figura 1.



Oleadas epidémicas en el Estado de México. El análisis continuo del comportamiento de la pandemia por COVID-19 en nuestro país y en el Estado de México se realizó a través de los datos registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Aguda (SISVER), lo que ha permitido identificar las denominadas olas epidémicas.

Fuente: Plataforma DGE/SISVER, corte al 19 de noviembre de 2022, semana epidemiológica 46-2022.

Material y métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con base en casos hospitalarios atendidos en el ISEM en el periodo de abril de 2020 a diciembre de 2021. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 identificados mediante el Sistema Informático de Atención Hospitalaria de la Subdirección de Atención Médica del Instituto de Salud del Estado de México. Se revisaron los registros clínicos electrónicos individuales para obtener la información demográfica y el desenlace de la enfermedad al momento del egreso hospitalario.

Selección de participantes (casos y controles)

En los criterios de inclusión se consideró a pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado a grave que contaran con RT-PCR para SARS-COV-2. Los egresados por defunción se tomaron como casos y los controles fueron sujetos con COVID-19 moderado a grave, que egresaron por mejoría del cuadro agudo.

Estrategia para determinar el estado de vacunación de los pacientes y factores de riesgo

Debido a que la población usuaria de los servicios de los hospitales son personas sin derechohabencia, la historia de vacunación forma parte del expediente de cada paciente, así como de la cédula de caso requisitada al ingreso del paciente. En el mismo expediente se recabó la presencia de otros factores reconocidos en la literatura como los que influyen en la gravedad y favorecen las complicaciones, como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, inmunodeficiencias, asma, edad mayor a 60 años y uso de esteroides.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se compararon utilizando una prueba de chi cuadrada. Asimismo, se utilizó un análisis bivariado para determinar los factores asociados a muerte por COVID-19 y la relación de probabilidades se calculó mediante razón de momios con intervalos de confianza del 95%. El porcentaje de riesgo atribuible se calculó para cada una de las variables. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas EPI Info (versión 3.5.3) y SPSS (versión 10).

Ética

El estudio fue aprobado por el comité institucional de investigación y el comité de ética en investigación del Instituto de Salud del Estado de México.

Resultados

Características de la población

Se notificó un total de 288 506 casos de COVID-19 durante los años 2020 y 2021 en el Estado de México;¹⁰ 29 250 (10.1%) requirieron hospitalización y 13 866 (47.4%) de ellos se reportaron como egresos por defunción. La tasa de letalidad hospitalaria calculada fue de 47.4%, y la tasa de mortalidad estatal fue de 48 por cada mil habitantes, calculado con una población de 16 992 418 según lo reportado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).¹³

Para la cohorte de 29 250 pacientes hospitalizados, la media de edad fue de 52.5 ± 17.35 años, 12 558 personas (43%) pertenecieron al sexo femenino y 16 673 (57%) al masculino. El promedio de tiempo que la población acudió a consulta una vez iniciado el cuadro clínico sospechoso de COVID-19 fue de 5.1 ± 3 días. La mediana de estancia hospitalaria tanto en los pacientes vacunados como en quienes no recibieron inmunización fue de siete y ocho días, respectivamente ($p > 0.05$).

Para las enfermedades crónicas no infecciosas, 15 690 (53.6%) personas padecían diabetes mellitus, el promedio de evolución de la enfermedad fue de 7.5 años; 4 800 pacientes diabéticos se consideraron con adecuado control metabólico (30.5%); mientras que 15 711 sujetos padecían hipertensión arterial sistémica (53.7%) con una evolución promedio de 8.3 años; 7 300 pacientes (46.4%) de los que padecían hipertensión arterial se consideraron con buen control de la enfermedad al momento de la infección. El tabaquismo se encontró en 12 389 (42.3%). El sobrepeso y la obesidad se observaron en 23 966 de los participantes en el estudio (81.9%).

Se encontró que 4 444 (15.1%) dosis de vacuna se administraron en los 29 250 sujetos incluidos; el biológico más frecuentemente aplicado fue AstraZeneca con 3.4%, seguida de Pfizer con 1.9%, Sinovac con 1.5 %, Sputnik v con 0.6%, Moderna con 0.8%, Abdala, Janssen, Novavax, Sinopharma con menos de 1%, respectivamente. El 6.4% de los pacientes desconocían qué biológico les aplicaron. La mayor cifra se encontró en pacientes no vacunados, con 62.1% de los hospitalizados (18 170), mientras que 6 655 (22.7%) tenían esquema incompleto (cuadro 1).

La cantidad de cobertura vacunal en el grupo de casos fue de 5.5% vs. 23.8% de los controles ($p = 0.00$), las edades de 60 a 80 años fueron las de mayor mortalidad, en donde se observaron coberturas menores a 20%. De los 13 866 pacientes que fallecieron durante la hospitalización, sólo 743 (5.3%) tenían el esquema completo de vacunación vs. 2 971 (19.3%) de los sobrevivientes ($p = 0.002$).

Cuadro 1.
Esquema de vacunación por biológico recibido en pacientes hospitalizados por covid-19, de acuerdo con el resultado de su egreso

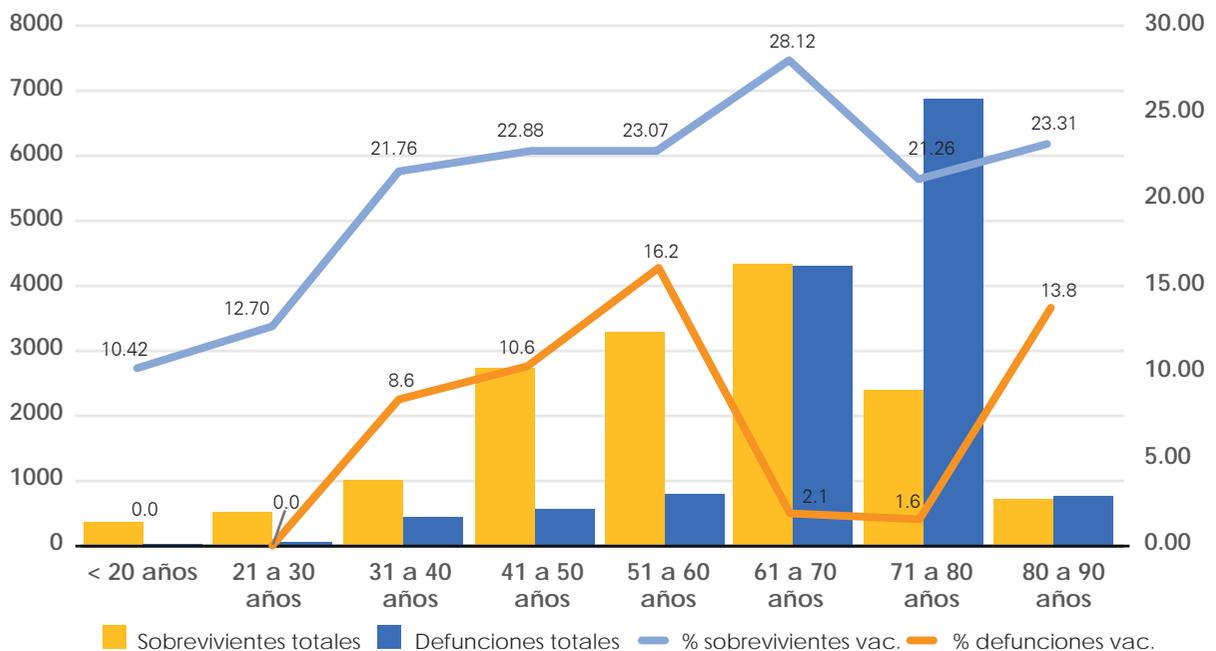
Vacuna	Casos n = 13 885 (%)	Controles n = 15 384 (%)	Total 29 269
Astra Zeneca	216 (1.56)	785 (5.10)	1 001 (3.4)
Cansino	18 (0.13)	115 (0.75)	133 (0.5)
Mixto Pfizer-AztraZeneca	13 (0.09)	46 (0.30)	59 (0.2)
Moderna	13 (0.09)	212 (1.38)	225 (0.8)
Pfizer	87 (0.63)	458 (2.98)	545 (1.9)
Se desconoce	170 (1.22)	1 704 (11.08)	1 874 (6.4)
Sinovac	189 (1.36)	253 (1.64)	442 (1.5)
Sputnik v	66 (0.48)	95 (0.62)	161 (0.6)
Otros	1 (0.007)	3 (0.01)	4 (0.01)
Esquema incompleto	2 780 (20.02)	3 875 (25.19)	6 655 (22.7)
No vacunado	10 332 (74.41)	7 838 (50.95)	18 170 (62.1)

Distribución de mortalidad respecto de inmunización contra covid-19

De los 29 250 hospitalizados, 13 885 (47.4%) fallecieron durante la hospitalización, de ellos, 10 332 (74.4%) no reportaron vacunación vs. 7 838 (50.9%) de los 15 384 sobrevivientes (OR 2.7 [ic 95% 2.6-2.9] $p = 0.00$). La edad promedio en los sobrevivientes fue de 55.8 frente a 58.1 de las defunciones ($p = 0.06$); los días de estancia fueron similares 7.69 contra 7.67, respectivamente ($p = 0.9$).

En la figura 2 se observa la mortalidad por grupos de edad respecto del estado vacunal presentado al momento de la hospitalización, los porcentajes más altos se encuentran en los grupos de 51 a 60 años para los vacunados y de 61 a 70 años en los no vacunados. Para el grupo de no vacunados, a partir del grupo de edad de 31 a 40 años las tasas de mortalidad estuvieron por encima del 20%; mientras que para el grupo de vacunados el porcentaje de mortalidad fue de cero a 16%, con un promedio de 6.6% vs. 20.4 de los no vacunados ($p < 0.05$).

Figura 2.
Distribución de mortalidad respecto del porcentaje de inmunizados contra covid-19



Distribución de intubación respecto de inmunización contra COVID-19

De los 6 003 (20.5%) pacientes que tuvieron la necesidad de intubación, 4 130 (68.7%) fallecieron; de estos últimos, 2 995 (49.8 %) no tenían completo el esquema de vacunación o no tenían ninguna dosis.

En el análisis bivariado de los factores de riesgo, la edad mayor a 60 años (OR 3.4 [3.2-3.6] $p < 0.05$), el acudir a consulta en un tiempo mayor a cinco días posterior al inicio de los síntomas (OR 2.6 [2.4-2.8] $p < 0.05$), el tabaquismo (OR 5.1 [4.7-5.5] $p < 0.05$), la diabetes mellitus (OR 5.9 [5.5-6.3] $p > 0.05$), así como la necesidad de intubación fueron estadísticamente significativos, con una razón mayor a dos. Mientras que tener el esquema de vacunación completo mostró ser un factor protector (OR 0.6 [0.5-0.7] $p < 0.05$) para evitar la intubación.

Discusión

La vacunación se considera una de las estrategias de salud pública más exitosas en toda la historia; su desarrollo y aplicación han permitido la erradicación y el control en todo el planeta de enfermedades que causaban un número importante de muertes. A su vez, se tiene como una forma de controlar pandemias por enfermedades que emergen y que, en consecuencia, encuentran un número importante de personas susceptibles originando epidemias de magnitud diversa.^{14,15}

El ejemplo más reciente es el COVID-19, considerado altamente contagioso y que ocasionó millones de muertes en todo el mundo, representando la crisis de salud global más importante desde la era de la pandemia de gripe de 1918.^{16,17}

En el presente estudio se observa que la vacunación contra COVID-19, independientemente de la marca y la tecnología con la que se produce, representa un factor que protege contra la muerte a las personas infectadas por SARS-cov-2, y además disminuye el riesgo de intubación. El papel protector encontrado es similar al observado en estudios poblacionales que establecen un OR de 0.33; IC 95% 0.19-0.58 para mortalidad en pacientes adultos con enfermedad grave al utilizar vacunas con plataforma de ARNm.¹⁶ Incluso, en algunos estudios no se ha visto diferencia en las tasas de muerte en pacientes hospitalizados cuando tienen una o dos dosis de vacunación,¹⁹ y algunos otros discriminan su análisis en poblaciones consideradas de riesgo, como en las embarazadas, los enfermos de cáncer o las enfermedades cardiovasculares, concluyendo que es una intervención exitosa para prevenir la mortalidad por COVID-19.^{20,21}

Las cifras encontradas en este estudio no discriminan si alguna de las vacunas utilizadas en la cohorte vacunal es mejor que otra; esto es comparable con algunas revisiones que sugieren que los diferentes tipos de vacunas son igual de eficaces en la prevención de complicaciones,^{23,24} lo que sí es significativo es que el número de pacientes no vacunados hospitalizados (62.1%) y los que fallecieron (74.4%) no tenían antecedente de vacunación contra

COVID-19. Resultados similares a los de algunas revisiones sistemáticas reportan que las personas sin vacunación, aun sin enfermedades ampliamente reconocidas como riesgosas para un desenlace catastrófico, son quienes presentan riesgo de defunción en un alto porcentaje.^{25,26} Sin embargo, queda pendiente la vigilancia específica de la efectividad en la reducción de mortalidad, con nuevas variantes que pueden presentarse y que podrían cambiar el panorama de protección que hasta ahora se refiere en los diferentes estudios.²⁷

Una situación que puede ser preocupante cuando se observan los resultados es la baja cobertura vacunal en esta población (5.5 vs. 23.8) entre defunciones y sobrevivientes, respectivamente. Sin embargo, se debe considerar el periodo que abarca el mismo, abril de 2020 a diciembre de 2021, cuando no había vacunación o era poca la población a la que se le había aplicado alguna vacuna. Aun así, el papel protector de la vacunación parece ser evidente. Otra consideración al respecto es que precisamente la hipótesis de la vacunación es que ésta sería un factor que disminuyera el cuadro grave y la posibilidad de hospitalización, y en caso de estar inmunizado y aun así ser hospitalizado, redujera el riesgo de muerte, lo cual se apoya por nuestros resultados. De manera que se espera encontrar coberturas bajas en pacientes hospitalizados.

Este estudio constituye un enfoque meramente asociativo, que sugiere que un porcentaje de los casos de pacientes fallecidos están asociados a la falta de vacunación. El peso de otras medidas preventivas, e incluso el tratamiento de soporte utilizado en las unidades hospitalarias, no se consideran en esta cohorte de pacientes; sin embargo, el tamaño poblacional incluido permite con mayor certeza dar por significativos los resultados presentados. Consideramos que este tipo de análisis debe realizarse en las diferentes regiones de nuestro país, para en su momento determinar si factores particulares o endémicos afectan las cifras de protección de la vacunación en la enfermedad grave.

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen el hecho de cómo se obtuvo la información, referirnos a los registros clínicos deja abierta la posibilidad de información que no puede ser corroborada. En este aspecto llamamos la atención sobre el alto porcentaje de personas que aun estando inmunizadas, desconocen el tipo de biológico que se les aplicó. Este estudio se realiza en un grupo de base hospitalaria, por lo que el resultado tiene valor desde el punto de vista clínico y preventivo.

Aproximadamente 74.4% de las defunciones por COVID-19 adolecieron de vacunación, a ello se suma el 20% de quienes tenían esquema incompleto. Significativamente, el 94.4% tomando en cuenta ambos escenarios surge como uno de los mayores argumentos a favor de la vacunación contra COVID-19. No se debe olvidar, sin embargo, que es necesario el control de otros factores de riesgo, ya que continuamente se ha demostrado que influyen en un desenlace no deseado.

Los autores declaran que el presente manuscrito no recibió financiamiento por organizaciones externas, y no hay conflicto de intereses que comentar.

Referencias

- Zhang, J.J., Dong, X., Liu, G.H. y Gao, Y.D., "Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality", *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64 (1): 90-107.
- Conahcyt, COVID-19 en México (2023). Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
- Agrawal, U., Bedston, S., McCowan, C., Oke, J., Patterson, L., Robertson, C. *et al.*, "Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales", *Lancet*, 2022, 400 (10360): 1305-1320.
- Nham, E., Song, J.Y., Noh, J.Y., Cheong, H.J. y Kim, W.J., "COVID-19 vaccination in Korea: past, present, and the way forward", *J Korean Med Sci*, 2022, 37 (47): e351.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), Orientación técnica sobre el nuevo coronavirus (2019-ncov). Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Consultado el 19 de junio de 2023.
- Krammer, F., "SARS-CoV-2 vaccines in development", *Nature*, 2020, 586: 516.
- "Our world in data". Disponible en: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL.
- Statista Research Department, "Porcentaje de la población vacunada parcial y totalmente contra el coronavirus en México del 24 de diciembre de 2020 al 8 de julio de 2022". Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1207749/porcentaje-vacunados-inmunizados-covid-19-mexico/>.
- Vacunas COVID-19, Gobierno de México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2022/06/29/aplicadas-en-mexico-209-6-millones-de-vacunas-contra-covid-19/>.
- Gobierno del Estado de México, "Conoce el Edo Mex". Disponible en: https://edomex.gob.mx/conoce_edomex.
- Secretaría de Salud, "Aplicadas en México, 209.6 millones de vacunas contra COVID-19". Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2022/06/29/aplicadas-en-mexico-209-6-millones-de-vacunas-contra-covid-19/>.
- SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2023.
- INEGI, Censo de Población y Vivienda 2020. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/ResultCenso2020_Nal.pdf.
- Arce Salinas, C.A., Esquivel Torruco, Y.N., Bejarano Juvera, A.A., Bustamante Flores, A.K., Aguilar Martínez, N., Azcorra López, J.G., "Asociación entre la vacunación contra la influenza y la mortalidad por COVID-19", *Vacunas*, 2022, 23 (2): 113-118.
- Bouza, E., Ancochea, B.J., Campins, M., Eiros, B.J.M., Fargas, J., García, R.A. *et al.*, "The situation of vaccines for the prevention of infections in adults: an opinion paper on the situation in Spain", *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32: 333-364.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S.C. y Di Napoli, R., "Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)". En StatPearls, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022.
- Payne, J.R., Bose, S., Kubiak, R.W. y Nolen, L.D., "Evaluation of mortality risk after COVID-19 vaccination, Utah 2021", *Vaccine*, 2023, S0264-410X (23):00380-388.
- Tenforde, M.W., Self, W.H., Adams, K., Gaglani, M., Ginde, A.A., McNeal, T. *et al.*, "Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity", *JAMA*, 2021, 326 (20): 2043-2054.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C.A., Mehta, N., Keogh, R.H., Díaz-Ordaz, K., Khunti, K. *et al.*, "Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study", *BMJ*, 2021, 374: n2244.
- Stock, S.J., Carruthers, J., Calvert, C., Denny, C., Donaghy, J., Goulding, A. *et al.*, "SARS-CoV-2 infection, and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland", *Nat Med*, 2022, 28 (3): 504-512.
- Fendler, A., De Vries, E.G.E., Geurts van Kessel, C.H., Haanen, J.B., Wörmann, B., Turajlic, S. *et al.*, "COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy, and safety", *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (6): 385-401.
- Al-Ali, D., Elshafeey, A., Mushannen, M., Kawas, H., Shafiq, A., Mhaimeed, N. *et al.*, "Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: a systematic review", *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (3): 636-653.
- Chenchula, S., Karunakaran, P., Sharma, S. y Chavan, M., "Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: a systematic review", *J Med Virol*, 2022, 94 (7): 2969-2976.
- Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C.J., Ghosn, J. y Peiffer-Smadja, N., "Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review", *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28 (2): 202-221.
- Huang, Y.Z. y Kuan, C.C., "Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26 (5): 1770-1776.
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C.A., Mehta, N., Keogh, R.H., Díaz-Ordaz, K., Khunti, K. *et al.*, "Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study", *BMJ*, 2021, 374: n2244.
- Mohammed, I., Nauman, A., Paul, P., Ganesan, S., Chen, K.H., Jalil, S.M.S. *et al.*, "The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review", *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18 (1): 2027160.