

Infeción por SARS - CoV-2 posterior a la inmunización artificial e híbrida en el personal de salud

DOI: 10.5377/alerta.v5i2.14395

José Eduardo López Contreras^{1*}, Francisco Eduardo Castillo Vélez², Gustavo Murguía Gutiérrez³, Jocelin Sepúlveda Marrón⁴, Eduardo Pablo Sánchez Martínez⁵, Patricia Paredes Casillas⁶

1-6. Organismo público descentralizado, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, México.

*Correspondencia

✉ jo_loco@hotmail.com

1.  0000-0002-1212-9456

2.  0000-0003-0307-8949

3.  0000-0002-7989-1197

4.  0000-0002-0192-602X

5.  0000-0002-9063-7085

6.  0000-0002-9034-9120



ACCESO ABIERTO

SARS - CoV-2 breakthrough infection after artificial and hybrid immunization in healthcare workers

Citación recomendada:

López Contreras JE, Castillo Vélez FE, Murguía Gutiérrez G, Sepúlveda Marrón J, Sánchez Martínez EP, Paredes Casillas P. Infección por SARS - CoV-2 posterior a la inmunización artificial e híbrida en el personal de salud. *Alerta*. 2022;5(2):118-125. DOI: 10.5377/alerta.v5i2.14395

Recibido:

3 de febrero de 2022.

Aceptado:

22 de junio de 2022.

Publicado:

20 de julio de 2022.

Contribución de autoría:

JELC¹: concepción del estudio, redacción, revisión y edición. FECV²: diseño del manuscrito y análisis de datos. GMG³: búsqueda de bibliografía. JSM⁴: recolección de datos. EPSM⁵: manejo de datos. PPC⁶: redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

Introducción. Reportes actuales sugieren que el antecedente de infección por SARS - CoV-2 y completar un esquema de vacunación otorga mayor protección contra la presentación sintomática de COVID-19. **Objetivo.** Comparar el riesgo de enfermar de COVID-19 entre el personal de salud con esquema completo de vacuna contra SARS - CoV-2 BNT162b2 y el antecedente de infección por SARS - CoV-2. **Metodología.** Estudio de cohorte histórica en 1874 trabajadores de la salud del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara inmunizados con la vacuna BNT162b2 entre enero y marzo de 2021. Después de seis meses de seguimiento, el grupo de no expuestos (sin antecedente de infección) fue de 1397 y el grupo expuesto (con antecedente de infección), de 477 sujetos. **Resultados.** La incidencia de infección por SARS - CoV-2 fue de 39 casos. El riesgo de infección en la cohorte posterior a la inmunización fue de 0,021. El grupo de inmunización híbrida presentó un riesgo menor de infección comparado con el grupo de inmunización artificial (0,015 y 0,243). La inmunización híbrida contribuyó a una reducción del riesgo atribuible a la población de 0,003 (RO 0,024; Rp 0,020). La hospitalización se presentó en el 7,69 % de los casos confirmados con SARS - CoV-2. El riesgo de hospitalización en inmunización híbrida es de 0,210 y de 0,143 en el grupo de inmunización artificial (RR 1,46 IC95 % 0,13 -16,11). **Conclusión.** La inmunización híbrida podría contribuir a reducir el riesgo de infección por SARS - CoV-2, potenciando la inmunidad generada por la vacuna contra COVID -19.

Palabras clave

COVID-19, vacunas, reinfección.

Abstract

Introduction. Current reports suggest that people with a history of SARS - CoV-2 infection and a complete vaccination status have greater protection against the symptomatic presentation of SARS - CoV-2. **Objective.** To compare the risk of becoming ill with COVID-19 between health personnel with a complete SARS - CoV-2 BNT162b2 vaccine status and a history of SARS - CoV-2 infection. **Methodology.** Historical cohort study in 1874 health workers of the Civil Hospital of Guadalajara immunized with the BNT162b2 vaccine between January and March 2021. After six months of follow-up, the non-exposed group (without a history of infection) was 1397 and the group exposed (with a history of infection) of 477 subjects. **Results.** The incidence of SARS - CoV-2 infection in the cohort was 39 cases, the risk of infection after immunization was 0,021, the lowest risk was identified in the hybrid immunization group (0,015 and 0,243), with a relative risk of 0,43 (95 % CI 0,17 to 1,09). Hybrid immunization contributed to a population-attributable risk reduction of 0,003 (RO 0,024; Rp 0,020). Hospitalization occurred in 7,69 % of confirmed cases with SARS - CoV-2. The risk of hospitalization in hybrid immunization is 0,210 and 0,143 in the artificial immunization group (RR 1,4 95 % CI 0,13 -16,11). **Outcome.** Hybrid immunization could contribute to reducing the risk of infection for future variants of SARS - CoV-2 by enhancing the immunity generated by the vaccine against COVID -19.

Keywords

COVID, vaccines, reinfection.

Introducción

A finales de 2019 en Wuhan, República de China, se notificó un brote de infección respiratoria aguda y se identificó un nuevo virus, de la familia de coronavirus tipo 2, como causante del síndrome respiratorio agudo severo (conocido por su abreviatura

SARS - CoV-2 del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*)¹.

El 13 de enero de 2020 en Tailandia se identificó el primer caso fuera de China, posteriormente, el virus se propagó rápidamente de manera global y la Organización Mundial de la Salud la declaró como pandemia el 11 de marzo de 2020².

En México, el 27 de febrero de 2020, se registró el primer caso de infección por el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19, por su acrónimo del inglés *coronavirus disease*)³. En el estado de Jalisco, 13 días después, se reportaron los dos primeros casos, uno de ellos era trabajador del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, con el antecedente de haber viajado a una zona con transmisión comunitaria activa³.

El 11 de diciembre de 2020 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América autorizó la primera vacuna contra la COVID-19, BNT162b2 de Pfizer-BioNTech. Así mismo en México, la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, autorizó el uso de emergencia de esta dentro de la política nacional de salud contra SARS-CoV-2. La primera fase de vacunación inició el 24 de diciembre de 2020 y se aplicó la primera dosis en el personal de salud del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara el 13 de enero de 2021, extendiéndose la cobertura hasta agosto de ese año⁴.

Se ha evidenciado la efectividad de la segunda dosis de BNT162b2 contra la infección por SARS-CoV-2⁵, con una incidencia general entre 0,001 y 0,011 (por cada 100 personas en riesgo de desarrollar la infección) en personal de salud posvacunación⁶. La ocurrencia de infección en el personal de salud con esquemas de vacunación completo, específicamente con el biológico BNT162b2, reportó una incidencia de infección de 4,4 por 1000 entre mujeres y 5,7 por 1000 entre hombres ($p=0,57$) y se correlacionó con títulos de anticuerpos neutralizantes bajos, durante el periodo de periinfección⁷.

Factores como la edad avanzada, la inmunosupresión, las comorbilidades o las variantes prevalentes en la dinámica poblacional aumentan el riesgo de infección en los seis meses siguientes a la inmunización^{8,9}. Mientras la pandemia continúe, los casos de infección subsecuente serán un escenario común en la población ocupacionalmente expuesta. Este estudio compara el riesgo de COVID-19 en el transcurso de los primeros seis meses respecto a haber completado el esquema de vacunación y tener el antecedente de infección.

Metodología

Se realizó una cohorte histórica del personal de salud inmunizado con la vacuna contra SARS-CoV-2 BNT162b2 entre enero y febrero de 2021 en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I, Menchaca. La población estudiada incluyó a todo el personal de salud registrado en la plataforma

de vacunación en línea para completar el esquema con la aplicación de la segunda dosis de BNT162b2 durante el mes de febrero de 2021. De un universo de 2105 sujetos, se incluyeron 1874 que completaron su esquema de dos dosis antes del 1 de marzo de 2021.

Los sujetos fueron agrupados de manera natural, considerando el grupo no expuesto al personal sin el antecedente de infección por SARS-CoV-2 ($n=1397$) y el grupo expuesto integrado por los individuos con antecedente de infección por SARS-CoV-2 ($n=477$).

El antecedente de infección por el virus SARS-CoV-2 se determinó mediante el antecedente de COVID-19 confirmado por una prueba molecular o de inmunoensayo, diagnosticado previamente a la administración de la segunda dosis y referido en el formulario de registro de vacunación, en los registros de epidemiología o en el expediente electrónico. Se clasificó como personal médico los puestos de enfermería y médicos. En el presente estudio se consideró a los sujetos con esquema de vacunación completo y sin antecedentes de infección primaria por SARS-CoV-2 hasta los diez días posteriores a la aplicación de la segunda dosis como el grupo de inmunidad artificial. A los sujetos con esquema de vacunación completo y con el antecedente de infección primaria por SARS-CoV-2 en los 14 días previos a la aplicación de la segunda dosis se les definió como el grupo de inmunidad híbrida.

Vigilancia activa y fuentes de información

Se estableció la vigilancia activa de casos de infección por SARS-CoV-2 en el personal de salud. Se utilizó como definición operacional de caso sospechoso de infección respiratoria a personas de cualquier edad que en los últimos diez días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea, acompañado de: artralgias, rinorrea, anosmia, entre otros, lo cual se establece en el Manual para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral vigente de la Dirección General de Epidemiología de México¹⁰. Se evaluó clínicamente al personal que manifestó síntomas compatibles a infección respiratoria viral o con antecedente de exposición reciente a un caso activo de SARS-CoV-2 por parte del servicio médico de empleados. Se consideró un caso incidente de infección por SARS-CoV-2 solo aquellos confirmados mediante pruebas moleculares o antigénicas con inicio de síntomas del 1 de marzo al 31 de agosto de 2021.

La información obtenida de cada evaluación y los resultados de las pruebas diagnósticas se registraron en el estudio epidemiológico de casos sospechosos de enfermedad respiratoria viral¹⁰. Los casos se rastrearon en las bases de datos de la encuesta epidemiológica y el expediente electrónico. Las variables que se consideraron fueron las siguientes: edad, sexo, personal médico, antecedentes de diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares, asma, tabaquismo, fechas de aplicación de primera y segunda dosis, fecha de inicio de síntomas y prueba diagnóstica.

Los datos fueron analizados con la versión 4.0.5 del programa informático de acceso abierto R. Se incluyó la librería «dplyr» para la manipulación de los datos, se estimaron medias y proporciones para la descripción de la muestra. El análisis inferencial se realizó mediante la librería Ep R para el cálculo del riesgo y prueba de hipótesis de las variables cualitativas, realizando prueba exacta de Fisher para el antecedente de enfermedad pulmonar debido a los valores esperados, y prueba de ji cuadrado para el resto de las variables cualitativas, con determinación de intervalos de confianza para evaluar el riesgo relativo, y estimaciones puntuales de probabilidad para las proporciones.

En el caso de la edad se utilizó la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* como prueba de hipótesis para determinar la diferencia en la distribución de los grupos por no presentar una distribución normal. Debido a que los datos se recolectaron durante la rutina de procedimientos operativos de la institución y de la vigilancia epidemiológica estandarizada. Este análisis de datos secundarios no requiere consentimiento informado y se llevó a cabo de manera consistente con la ley federal aplicable a la protección de los datos personales.

Resultados

La cobertura vacunal con esquema completo al 1 de marzo de 2021 representó el 89 %. En los 1874 trabajadores de la salud incluidos en el estudio, se registró una edad media de 40,23 años (DE 10,75), donde la edad mínima fue de 19 años y la máxima de 69 años, presentando una distribución bimodal con predominio a los 29 y 48 años, donde el 36,98 % (693) del personal registrado fue del género masculino y el 29,08 % correspondía al personal no médico.

El 74,55 % (1397) de los sujetos fueron clasificados en el grupo de inmunización artificial (30,1 % eran personal no médico), mientras que 477 (25,45 %) contaban con antecedente de infección natural a SARS-CoV-2, por lo que fueron clasificados como el grupo de inmunización híbrida. El grupo de inmunización artificial presentó una proporción significativamente mayor para el género masculino (38,4 % comparado con 32,9 %, $p=0,033$); de la misma manera, la edad exhibió una diferencia significativa entre la distribución de ambos grupos (KS test $p=3 \times 10^{-3}$) (Tabla 1). La evaluación de homogeneidad de los grupos inmunidad artificial en comparación con el grupo de inmunidad híbrida mostró una distribución similar para la ocupación (69,9 %; 74,0 %), antecedentes de diabetes *mellitus* (6,3 %; 5,03 %), enfermedad cardíaca (2,36 %; 2,1 %) o pulmonar (0,04 %; 0,84 %), asma (5,73 %; 7,97 %) o tabaquismo (12,5 %; 10,5 %), sin encontrar diferencia significativa para ambos grupos.

El primer caso de infección confirmada por SARS-CoV-2 se presentó a los 99 días posteriores a la administración de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2, con un tiempo promedio de presentación de los casos de 158,9 días. En el grupo de inmunización híbrida la media de tiempo para pre-

Tabla 1. Evaluación de la homogeneidad de los grupos

	Inmunidad híbrida n=477 (%)	Inmunidad artificial n=1397 (%)	p
Edad†	38,6 (10,50)	40,78 (10,79)	0,003*
Masculino	157 (32,9)	536 (38,4)	0,033*
Personal médico‡	353 (74,00)	976 (69,9)	0,086
Diabetes	24 (5,03)	88 (6,30)	0,313
Enf. cardíaca	10 (2,10)	33 (2,36)	0,738
Enf. pulmonar	4 (0,839)	5 (0,0358)	0,244Ω
Asma	38 (7,97)	80 (5,73)	0,082
Tabaquismo	50 (10,5)	174 (12,5)	0,251

Valor de p estimado mediante prueba de ji cuadrado.

† Los resultados se muestran como media y desviación estándar, el estadístico p fue estimado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov a dos colas, al no presentar distribución normal. * Valor con diferencia estadísticamente significativa. ‡ Se consideró personal médico los puestos de médico y enfermería. Ω Mediante prueba exacta de Fisher

sentar infección, fue de 149,20 días, mientras que en el grupo de inmunización artificial la media fue de 160,32 días (diferencia - 11,12, IC95 % -50,96-28,71), sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos (Figura 1).

Durante el seguimiento se presentó una incidencia de 39 casos de SARS-CoV-2 con un riesgo de infección de 0,021 posterior a la inmunización, se identificó un menor riesgo para el grupo de inmunización híbrida (0,015 comparado con 0,243), con un riesgo relativo de 0,43 (IC95 % 0,17-1,09). La inmunización híbrida contribuyó a una reducción del riesgo atribuible a la población de 0,003 (RO 0,024 comparado con Rp 0,020). El 7,69 % de los casos confirmados con SARS-CoV-2 recibieron atención hospitalaria. El riesgo de hospitalización para el grupo de inmunización híbrida fue de 0,210 y de 0,143 para el grupo de inmunización artificial (RR 1,46 IC95 % 0,13-16,11), sin encontrar diferencia significativa en el riesgo de confirmación por infección por SARS-CoV-2 o en la evolución de la enfermedad con necesidad de hospitalización. Durante el seguimiento de la cohorte no se presentaron defunciones.

Discusión

El presente estudio revisó la información registrada en la historia clínica electrónica,

el cuestionario de antecedentes epidemiológicos y el rastreo de contactos que se instaló durante el seguimiento del personal de salud durante los seis meses que siguieron a la administración de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 como respuesta a un protocolo de prevención y control de infecciones.

En el análisis de los datos se encontró una menor proporción de casos confirmados de COVID-19 en el grupo de inmunización híbrida, con una reducción del riesgo de más del 50 %. En el grupo de personal no médico, el riesgo atribuible en la población y el impacto en la reducción de casos fue alto. Considerando a esta población con un riesgo de exposición menor y una prevalencia del antecedente de infección inferior a la estimada en el grupo de personal médico, el impacto tendría relación con la menor exposición laboral¹¹. Además, la implementación de las estrategias por parte del personal de salud respecto a otras intervenciones efectivas para reducir el riesgo de infección, como el apego a las medidas de protección personal, el uso correcto de la mascarilla, el distanciamiento social y el aislamiento del personal enfermo, también explicaría esta diferencia comparada con el personal no médico^{12,13}. Por lo tanto, el cumplimiento variable de las medidas de protección en el ambiente hospitalario y las mayores coberturas de inmunización en el personal

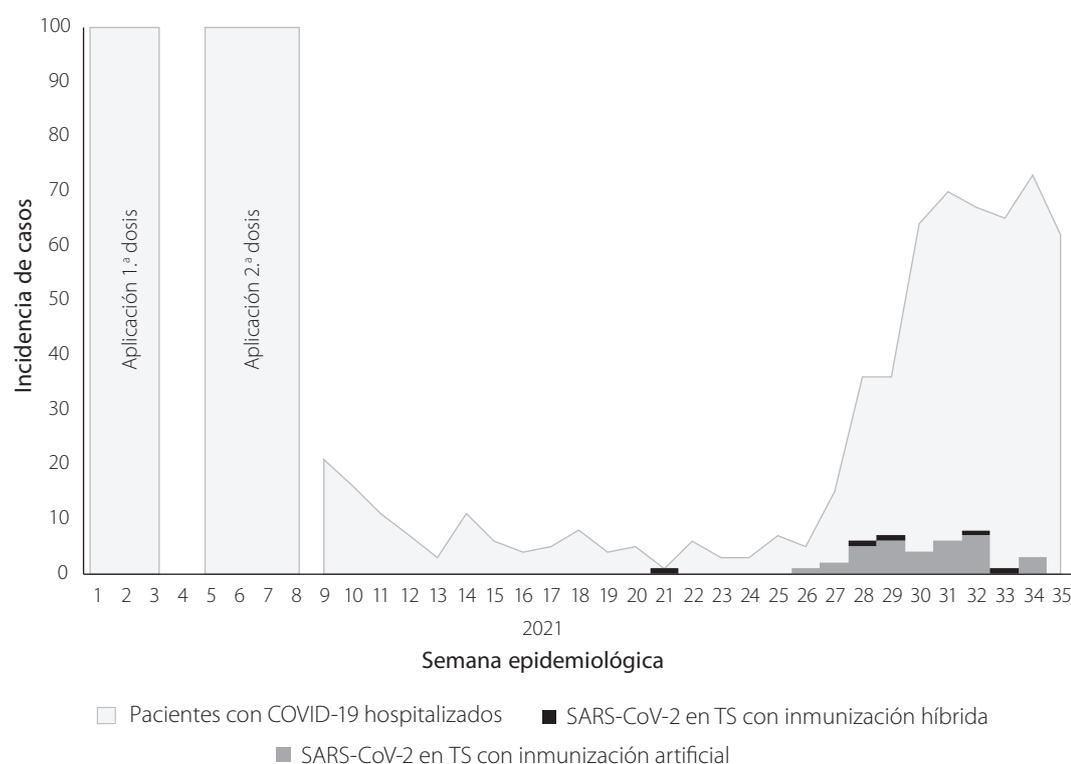


Figura 1. Incidencia de pacientes atendidos con COVID-19 e infección por SARS-CoV-2 en personal inmunizado

de salud explicaría la menor incidencia de SARS-CoV-2 cuando se compara con la población general¹⁴.

El tiempo promedio de infección en el personal de salud con esquema completo de vacunación en ambos grupos fue similar y durante los primeros tres meses de seguimiento no se presentó ningún caso en el personal vacunado en ambos grupos. Es posible que la disminución de casos pudiera ser atribuible a la inmunización, como fue observado por Chodick *et al.*, donde una dosis de la vacuna se asoció con una reducción cercana al 50 % en el riesgo de infecciones por SARS-CoV-2 en los 25 días posteriores a la aplicación¹⁵ e incluso como parte de la protección adicional contra la reinfección a partir de una dosis en personas con el antecedente de COVID-19 posterior a la vacuna¹⁶.

Estimar la respuesta a la vacunación y la protección respecto al tiempo es complejo por su naturaleza multicausal. La protección generada por la inmunidad natural puede diferir de la inmunidad generada por la vacuna por diversos factores, como el aparente aumento en la respuesta inmune por la exposición antigénica con los refuerzos adicionales en la población con el antecedente de infección primaria y una probable protección contra variantes de preocupación del SARS-CoV-2¹⁷ debido a la inducción de niveles mayores de anticuerpos IgG y anticuerpos neutralizantes¹⁸. Estos títulos de anticuerpos neutralizantes no están disponibles en el contexto hospitalario latinoamericano, y aunque se podría considerar el empleo de títulos IgG anti-S como método más accesible para evaluar la protección a largo plazo, esta inmunogenicidad insuficiente de la vacuna podría realmente no estar correlacionada al momento del diagnóstico y al desarrollo de síntomas con bajos niveles de estos anticuerpos neutralizantes y su medición, y por lo tanto no ser un buen indicador de la progresión de la enfermedad o de su capacidad de contagio¹⁹. En este sentido, se reconoce la interacción de múltiples epítomos después de la infección natural por SARS-CoV-2 y la interacción particular de las vacunas en un solo epítopo, con el resultado de una protección inmunitaria permanente, debido a la diversidad de estas interacciones de las poblaciones de células T de memoria de larga duración en la inmunidad híbrida²⁰.

Los resultados refuerzan el posible aumento de la protección en el personal de salud con antecedente de infección por SARS-CoV-2, probablemente por una mayor respuesta inmune a la vacunación, pero es necesario evaluar el verdadero impacto en la población general^{21,22}. Los resultados también son coincidentes con lo publicado por

Hall *et al.*, donde se asoció una mayor protección a corto plazo contra la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud con un esquema completo de BNT162B2 en el seguimiento a los seis meses y una protección conservada hasta un año después, en el grupo de antecedente de infección primaria²³. En este caso, la inmunización híbrida contribuyó a una reducción del riesgo atribuible a la población de 0,003 (RO 0,024; Rp 0,020), esto en relación con una protección de memoria mediada por el sistema inmune y las células T, aunque para el momento en el que se realizó el estudio no se encontraba en circulación la variante ómicron¹⁶.

En la evaluación de los grupos se encontró diferencia significativa en el sexo de los casos. Otras publicaciones comentan hallazgos similares y sugieren diferencias en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, donde existe diferencia en la susceptibilidad a infecciones, variaciones en los patrones de conducta, percepción y respuesta a patógenos o vacunas, en la frecuencia y gravedad de eventos adversos, pero sin diferencias en la eficacia o en la inmunogenicidad²⁴. Podría considerarse esta diferencia por una mayor representación del sexo femenino en el personal de salud y su distribución dentro de la población sanitaria, lo que establece una representación no equitativa dentro del estudio para valorar apropiadamente estas diferencias relevantes entre mujeres y hombres²⁵.

Durante el seguimiento de la cohorte en los primeros seis meses posvacunación no se reportaron defunciones y ambos grupos presentaron riesgos muy bajos de hospitalización. La vacuna BNT162b2 es una vacuna ARNm anti-COVID-19. La vacunación con biológicos ARNm anti-COVID-19 ha demostrado disminuir la probabilidad de hospitalización, complicaciones o muerte y son consistentes con la reducción del riesgo de infección en comparación con la ausencia de vacunación²⁶.

Estudios previos han documentado tasas exitosas para la prevención de infección de SARS-CoV-2 sintomático y protección contra la hospitalización general con esquemas de vacunación completo con la vacuna ARNm BNT162b2 con una efectividad del 90 % durante el periodo de protección en individuos previamente sanos^{5,27}. La prevención de la mortalidad por la COVID-19 en el personal de salud está asociada con intervenciones basadas en la evidencia, como asegurar la cobertura de vacunación, programas de seguimiento y control de las infecciones, procurar la capacidad hospitalaria y las hospitalizaciones y estrategias de protección específica en el personal vulnerable por edad o con comorbilidades²⁸.

En la caracterización de la cohorte se describió una baja prevalencia de enfermedades crónicas; esto es relevante porque las enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes, la hipertensión arterial o las enfermedades cardiovasculares o pulmonares, están reconocidas como factores de riesgo importantes para la mortalidad hospitalaria en los grupos de edad de 30 a 50 años cuando se combinan con la obesidad y el tabaquismo²⁹. Los participantes contaban con una edad promedio de 40 años. El riesgo de desarrollar una infección grave en los hombres después de los 40 años es mayor comparado con el grupo de 0 a 39 años. En el rango de 40 a 59 años, las muertes aumentan aproximadamente 4 % del total general, mientras que en la categoría de más de 60 años el total de muertes asciende a alrededor del 92 % de todas las muertes registradas tanto en hombres como en mujeres³⁰.

Dentro de las limitaciones del estudio identificamos que gran parte del seguimiento se desarrolló en el periodo comprendido entre la segunda y tercera ola de casos de COVID-19, lo cual podría interferir en la incidencia de casos en el personal de salud. El presente estudio cuenta con grupos asignados de manera natural, por lo que no se cuenta con control de las variables intervinientes. Adicionalmente el rastreo de casos incidentes de SARS-CoV-2 se realizó de manera histórica mediante vigilancia pasiva rutinaria, lo cual limita la detección de casos confirmados, principalmente de casos asintomáticos. La inmunización artificial por sí sola ha demostrado ser eficaz contra la enfermedad, por lo que sugerimos evaluar el impacto que esta protección pudiera generar en la población general.

No podríamos establecer que la reducción observada de casos fuera por el antecedente de infección con esquema de vacunación completo por la menor proporción de casos presentados y será importante continuar el seguimiento a largo plazo para validar si esta reducción es atribuible a la inmunización híbrida y si esta puede brindar protección contra nuevas variantes³¹. Es necesario que la evaluación de la eficacia de las vacunas considere una amplia gama de factores de confusión en muestreos sistemáticos, además de los generados en la vigilancia epidemiológica, para mejorar la interpretación de los resultados⁸, y que en los estudios subsecuentes se establezcan otros aspectos de los determinantes sociales del individuo, el tiempo que transcurrió desde la inmunización, el número de dosis aplicadas y la medición de anticuerpos neutralizantes³².

Conclusiones

El riesgo de infección por SARS-CoV-2 es bajo en los primeros seis meses después de completar un esquema de vacunación sin importar el antecedente de COVID-19. La inmunización híbrida podría contribuir a reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en el personal de salud, potenciando la inmunidad generada por la inmunización contra COVID-19. El antecedente de primoinfección por SARS-CoV-2 estuvo proporcionalmente más presente en el personal de salud masculino y con edad promedio de 40 años.

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

Referencias bibliográficas

1. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert: Novel coronavirus (nCoV). Washington D.C.; 2021. 6 p. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-novel-coronavirus-ncov-16-january-2020>
2. Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (2019 nCoV). Washington D.C.; 2020. 6 p. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51851>
3. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información 2019. Ciudad de México; 2020. 64 p.
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. La COFEPRIS otorga autorización para uso de emergencia a vacuna para prevenir la enfermedad por coronavirus (COVID 19). Fecha de consulta 21 de diciembre de 2021. Disponible en: <http://www.gob.mx/cofepris/articulos/la-cofepris-otorga-autorizacion-para-uso-de-emergencia-a-vacuna-para-prevenir-la-enfermedad-por-coronavirus-COVID-19>
5. 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. *The Lancet*. 2021;397(10286):1725-1735. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X
6. Ledda C, Costantino C, Motta G, Cunsolo R, Stracquadanio P, Liberti G, *et al.* SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Breakthrough Infections in Fully Vaccinated Healthcare Personnel: A Systematic Review.

- TropicalMed. 2022;7(1):1-11. DOI: 10.3390/tropicalmed7010009
7. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, *et al.* COVID-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1474-1484. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072
 8. Scott J, Richterman A, Cevik M. COVID-19 vaccination: evidence of waning immunity is overstated. *BMJ.* 2021;374:e2320. DOI: 10.1136/bmj.n2320
 9. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1761-1773. DOI: 10.1056/NEJMoa2110345
 10. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2022. 134 p. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/715464/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_05042022.pdf
 11. Stephen JW, Evans MS, Nicholas P. Vaccine Effectiveness Studies in the Field. *N Engl J Med.* 2021;385(7):650-651. DOI: 10.1056/NEJMe2110605
 12. Neuwirth MM, Mattner F, Otchwemah R. Adherence to personal protective equipment use among healthcare workers caring for confirmed COVID-19 and alleged non-COVID-19 patients. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):196-199. DOI: 10.1186/s13756-020-00864-w
 13. Smith LE, Serfioti D, Weston D, Greenberg N, Rubin GJ. Adherence to protective measures among healthcare workers in the UK: a cross-sectional study. *Emerg Med J.* 2022;39(2):100-105. DOI: 10.1136/emered-2021-211454
 14. Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, *et al.* Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA.* 2021;325(24):2457-2465. DOI: 10.1001/jama.2021.7152
 15. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Ben Tov A, Cohen D, *et al.* Assessment of Effectiveness of 1 Dose of BNT162b2 Vaccine for SARS-CoV-2 Infection 13 to 24 Days After Immunization. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2115985. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15985
 16. Gazit S, Shlezinger R, Pérez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, *et al.* The Incidence of SARS-CoV-2 Reinfection in Persons With Naturally Acquired Immunity With and Without Subsequent Receipt of a Single Dose of BNT162b2 Vaccine: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):674-681. DOI: 10.7326/M21-4130
 17. Urbanowicz RA, Tsoleridis T, Jackson HJ, Cusin L, Duncan JD, Chappell JG, *et al.* Two doses of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine enhance antibody responses to variants in individuals with prior SARS-CoV-2 infection. *Sci. Transl. Med.* 2021;13(609):eabj0847. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj0847
 18. Demonbreun AR, Sancilio A, Vélez MP, Ryan DT, Saber R, Vaught LA, *et al.* Comparison of IgG and neutralizing antibody responses after one or two doses of COVID-19 mRNA vaccine in previously infected and uninfected individuals. *EClinicalMedicine.* 2021;38:e101018. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101018
 19. Chau NVV, Ngoc NM, Nguyet LA, Quang VM, Ny NTH, Khoa DB, *et al.* An observational study of breakthrough SARS-CoV-2 Delta variant infections among vaccinated healthcare workers in Vietnam. *EClinicalMedicine.* 2021;41:e101143. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101143
 20. Ahluwalia P, Vaibhav K, Ahluwalia M, Mondal AK, Sahajpal N, Rojiani AM, Kolhe R. Infection and Immune Memory: Variables in Robust Protection by Vaccines Against SARS-CoV-2. *Front. Immunol.* 2021;12:e660019. DOI: 10.3389/fimmu.2021.660019
 21. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *The Lancet.* 2021;397(10280):1204-1212. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4
 22. Birhane M, Bressler S, Chang G, Clark T, Dorough L, Fischer M, *et al.* COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70(21):792-793. DOI: 10.15585/mmwr.mm7021e3
 23. 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. *N Engl J Med.* 2022;386(13):1207-1220. DOI: 10.1056/NEJMoa2118691
 24. Azamgarhi T, Hodgkinson M, Shah A, Skinner JA, Hauptmannova I, Briggs TWR, *et al.* BNT162b2 vaccine uptake and effectiveness in UK healthcare workers - a single centre cohort study. *Nat Commun.* 2021;12(1):e3698. DOI: 10.1038/s41467-021-23927-x
 25. Heidari S, Palmer-Ross A, Goodman T. A Systematic Review of the Sex and Gender

- Reporting in COVID-19 Clinical Trials. *Vaccines*. 2021;9(11):e1322. DOI: 10.3390/vaccines9111322
26. 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*. 2021;326(20):2043-2054. DOI: 10.1001/jama.2021.19499
 27. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, *et al.* The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(3):472-478. DOI: 10.1093/cid/ciab438
 28. Abdul Taib NA, Baha Raja D, Teo AKJ, Kamarulzaman A, William T, Hs A-S, *et al.* Characterisation of COVID-19 deaths by vaccination types and status in Malaysia between February and September 2021. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 2022;18(1):e100354. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100354
 29. Yates T, Zaccardi F, Islam N, Razieh C, Gillies CL, Lawson CA, *et al.* Obesity, chronic disease, age, and in-hospital mortality in patients with COVID-19: analysis of ISARIC clinical characterisation protocol UK cohort. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):e717. DOI: 10.1186/s12879-021-06466-0
 30. Cannistraci CV, Valsecchi MG, Capua I. Age-sex population adjusted analysis of disease severity in epidemics as a tool to devise public health policies for COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):e11787. DOI: 10.1038/s41598-021-89615-4
 31. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, Miller J, Schrag SJ, Verani JR. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022;327(7):639-651. DOI: 10.1001/jama.2022.0470
 32. Klompas M. Understanding Breakthrough Infections Following mRNA SARS-CoV-2 Vaccination. *JAMA*. 2021;326(20):e2018. DOI: 10.1001/jama.2021.19063