



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

ASOCIACION ENTRE INMUNIZACIÓN CONTRA SARS-COV-2 Y MORTALIDAD
EN PACIENTES EGRESADOS DESDE UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL
HOSPITAL Dr. GUILLERMO GRANT BENAVENTE. CONCEPCION.

AUTOR: Lorens Sandoval Carrasco.

PROFESOR GUÍA: Teresa Balboa Castillo.

Temuco, Julio 2024.

Antecedentes:

Las infecciones por COVID-19 han causado alrededor de 6,3 millones de muertos a nivel mundial. La mortalidad en Chile, según cifras oficiales asciende hasta 62.723 fallecidos por COVID-19 (1). La primera inmunización comenzó en diciembre del 2020. Se han autorizado un total de 7 vacunas para el uso en emergencia en Chile por el Instituto de Salud Pública de Chile.

Objetivo:

Determinar la asociación entre inmunización contra SARS y mortalidad en usuarios hospitalizados por COVID-19.

Metodología:

Se revisaron los datos de una cohorte de 866 pacientes hospitalizados por Covid-19 entre el 01 de marzo del 2021 y 31 de marzo del 2022. Se revisó la asociación entre inmunización y mortalidad con regresión de Cox considerando los días de estada como tiempo de seguimiento.

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el comité de ética científico del Servicio de Salud Concepción

Resultados:

De los 866 pacientes incluidos 336 estaban vacunados y 530 no vacunados. En el análisis de regresión de Cox El Hazard Ratio para mayores de 60 años vacunados fue de 1,2 (IC 0,86-1,72) y para los menores vacunados (menor de 60 años) fue de 0,4 (IC 0,29-0,75), jóvenes no vacunados 0,3 (IC 0,2 -0,4).

Conclusiones:

No existe asociación entre inmunización contra SARS-CoV-2 y mortalidad en usuarios hospitalizados por COVID-19 en un hospital de alta complejidad. Tener una o más dosis de vacuna no es factor protector de mortalidad comparado con los no vacunados.

ABSTRACT

Background:

COVID-19 infections have caused around 6.3 million deaths worldwide. Mortality in Chile, according to official figures, amounts to 62,723 deaths from COVID-19 (1). The first immunization began in December 2020. A total of 7 vaccines have been authorized for emergency use in Chile by the Chilean Public Health Institute.

Aim:

Determine the association between immunization against SARS and mortality in users hospitalized with COVID-19.

Methodology:

Data from a cohort of 866 patients hospitalized for Covid-19 between March 1, 2021 and March 31, 2022 were reviewed. The association between immunization and mortality was reviewed with Cox regression considering the days of stay as follow-up time. The research project was reviewed and approved by the scientific ethics committee of the Concepción Health Service.

Results:

Of the 866 patients included, 336 were vaccinated and 530 were not vaccinated. In the Cox regression analysis, the Hazard Ratio for vaccinated people over 60 years of age was 1.2 (CI 0.86-1.72) and for vaccinated young people (under 60 years of age) it was 0.4 (CI 0.29-0.75), unvaccinated young people 0.3 (CI 0.2 -0.4).

Conclusions:

There is no association between immunization against SARS-CoV-2 and mortality in users hospitalized with COVID-19 in a high-complexity hospital. Having one or more doses of vaccine is not a protective factor for mortality compared to the unvaccinated.

AGRADECIMIENTOS

AL PADRE ETERNO

Por su amor inconfundible y por darme las fuerzas cada vez que se me agotaron.

A MI ESPOSO

Por ser papá y mamá cada vez que lo necesitamos.

A TERESA BALBOA

Que enseña y orienta con una dedicación incomparable.

A VICTOR TOLEDO

Por su tiempo y construcción de la base de datos con excelencia y de manera altruista.

A LEONOR

Aunque no pudiste llegar a este mundo, viviste lo suficiente para darme el impulso necesario para tomar este desafío.

INDICE

INDICE DE TABLAS	6
CAPÍTULO I	7
<i>INTRODUCCIÓN</i>	7
CAPÍTULO II	10
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS</i>	10
CAPÍTULO III	11
<i>MARCO REFERENCIAL</i>	11
CAPITULO IV.	23
<i>MÉTODOS</i>	23
CAPITULO V.	29
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	29
CAPITULO VI	31
<i>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS</i>	31
CAPITULO VII	37
<i>RESULTADOS</i>	37
<i>DISCUSIONES</i>	45
<i>CONCLUSIONES</i>	48

INDICE DE TABLAS

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS BIOSOCIODEMOGRÁFICAS Y DE ESTADO DE SALUD DE LOS PACIENTES EGRESADOS DESDE LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL DR. GUILLERMO GRANT BENAVENTE DE CONCEPCIÓN.	38
TABLA 2: NÚMERO DE COMORBILIDADES PREEXISTENTES Y SU RELACIÓN CON LA INMUNIZACIÓN EN USUARIOS EGRESADOS DE LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL DR. GUILLERMO GRANT BENAVENTE DE CONCEPCIÓN.	39
TABLA 3: CARACTERÍSTICAS BIOSOCIODEMOGRÁFICAS Y LA MORTALIDAD DE LOS EGRESADOS.	40
TABLA 4: DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES.	40
TABLA 5: TIPO DE VACUNAS Y CANTIDAD DE DOSIS ADMINISTRADAS.	41
TABLA 6: MODELO REGRESIÓN DE COX ENTRE INMUNIZACIÓN Y MORTALIDAD EN EGRESADOS DE LA UNIDAD DE PACIENTE CRÍTICO DEL HOSPITAL DR. GUILLERMO GRANT BENAVENTE DE CONCEPCIÓN.	43

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, alrededor de 6,3 millones de personas han fallecido por COVID-19 y sólo en América la cifra supera los 2,9 millones de decesos (2) En Chile, de acuerdo a las cifras oficiales reportadas por el Ministerio de Salud a julio de 2024 han fallecido aproximadamente 58.000 personas por COVID-19 desde el inicio de la pandemia.(1)

Los programas de vacunación contra el COVID-19 se han implementado a nivel mundial como una estrategia clave para controlar y minimizar el impacto de la pandemia. En Europa se han aprobado 3 vacunas para su uso en la población. La vacuna Corminaty® (Pfizer/BioNTech), la de Moderna® y la de AstraZeneca®. Las 3 vacunas han mostrado niveles de seguridad y eficacia adecuadas, aunque presentan diferencias en cuanto a su logística, su eficacia y los grupos de población que han sido incluidos en los ensayos (3). En Reino Unido el calendario de vacunación es de dos dosis para la mayoría de la población o tres dosis para personas inmunodeprimidas. Aunque el calendario de vacunación primaria y el refuerzo posterior ofrecen una protección considerable contra la hospitalización y la muerte relacionadas con la COVID-19, los datos emergentes sugieren que algunas personas siguen teniendo un riesgo particularmente alto.(4)

Un trabajo en Israel demostró que, aunque un refuerzo de la vacuna redujo el riesgo de sufrir una infección grave por COVID-19, (es decir, hospitalización o muerte), después de recibir la tercera dosis, sin embargo, no ajustó por las comorbilidades existentes asociadas a padecer una enfermedad respiratoria y no evaluaron los resultados dentro de los subgrupos de la muestra (5). Otro estudio en el mismo país encontró una reducción del 83 y 87% en la probabilidad de dar positivo en un test para SARS-CoV-2 entre las personas vacunadas con tercera dosis, pero no estimó la eficacia a largo plazo y resultados más severos(6).

En México se evaluó la efectividad de las vacunas contra el SARS-CoV-2 para evitar la muerte e intubación en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se compararon los resultados de los egresados recuperados (2.094) con los fallecidos (1.471) con un esquema completo de vacunación. La proporción de vacunados fue similar entre el grupo de fallecidos y egresados por mejoría (34%), aunque el grupo de fallecidos tuvo una mayor proporción de cobertura con esquema completo (20%) comparado con los egresados por mejoría (16%). Adicionalmente el grupo de personas que fallecieron tenía un promedio de edad mayor, criterio que se utilizó para priorizar el inicio de la vacunación.(7)

En Chile, en el informe epidemiológico más reciente no se observan diferencias en la tasa de incidencia de casos ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el grupo sin protección o con protección incompleta comparada con el grupo de con protección completa (8) . En nuestro país, hasta donde sabemos, el presente estudio es el

primero en estimar la relación entre la vacunación y la mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19, incluyendo las comorbilidades.

El Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente, por su dotación de camas es considerado uno de los establecimientos más grandes de nuestro país y para la pandemia fue uno de los centros de alta complejidad que reconvirtió más de 100 camas para afrontar la crisis sanitaria incluyendo un hospital de campaña, por ello el perfil de nuestros usuarios no solo informará sobre nuestras comunas, sino que será también una visión general de nuestros usuarios, que será un aporte importante para nuestros clínicos. Adicional para nivel central, es importante conocer el perfil de los egresados en periodo prolongado de tiempo (doce meses de la pandemia) y las características como edad, sexo, comuna, comorbilidades. Los resultados serán compartidos a nivel central, (Minsal), lo cual, si lo estiman, puede ser un insumo de apoyo a polos de desarrollo investigativo y también puede orientar sobre futuras estrategias epidemiológicas.

Dado que existen controversias en la literatura, en relación a la efectividad de las vacunas para reducir la mortalidad, se requiere mayor evidencia de estudios observacionales de cohorte, que muestren la efectividad de las vacunas sobre la mortalidad en condiciones reales a nivel poblacional y que den cuenta de las estrategias de salud pública en uno de los períodos más críticos de la pandemia por COVID-19.

CAPÍTULO II

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

¿Cuál es la asociación entre inmunización contra SARS-CoV-2 y mortalidad por COVID-19, en usuarios hospitalizados por COVID-19 en unidades de paciente crítico del Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción, durante el periodo de marzo 2021 hasta marzo 2022?

Objetivo General:

Determinar la asociación entre inmunización contra SARS-CoV-2 y la mortalidad por SARS-CoV-2 en usuarios hospitalizados por COVID-19.

Objetivos Específicos:

- 1) Describir las características bio-socio-demográficas de la cohorte.
- 2) Identificar los antecedentes de inmunización contra SARS-CoV-2 de usuarios egresados de la unidad de paciente crítico con diagnóstico de COVID-19.
- 3) Determinar la mortalidad por COVID-19 de los pacientes egresados. de la unidad de paciente crítico (UPC) del Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente.
- 4) Analizar la asociación entre vacunación y mortalidad por COVID-19 de los egresados de la UPC.

CAPÍTULO III

MARCO REFERENCIAL

Indicadores de Salud:

La mortalidad general es el volumen de muertes ocurridas por todas las causas de enfermedad, en todos los grupos de edad y para ambos sexos. La mortalidad general, que comúnmente se expresa en forma de tasa, puede ser cruda o ajustada, de acuerdo con el tratamiento estadístico que reciba. La mortalidad cruda expresa la relación que existe entre el volumen de muertes ocurridas en un periodo dado y el tamaño de la población en la que éstas se presentaron; la mortalidad ajustada (o estandarizada) expresa esta relación, pero considera las posibles diferencias en la estructura por edad, sexo, u otras variables, de las poblaciones analizadas, lo que permite hacer comparaciones entre éstas. La Mortalidad específica se utiliza cuando existen razones para suponer que la mortalidad puede variar entre los distintos subgrupos de la población, ésta se divide para su estudio. Cada una de las medidas obtenidas de esta manera adopta su nombre según la fracción poblacional que se reporte. Por ejemplo, si las tasas de mortalidad se calculan para los diferentes grupos de edad, serán denominadas tasas de mortalidad por edad. De la misma manera pueden calcularse la mortalidad por sexo, por causa específica, etcétera. En algunos casos pueden calcularse combinaciones de varias fracciones poblacionales, y cuando es así, se especifican los grupos considerados (por ejemplo, mortalidad femenina en edad reproductiva).

La letalidad, es una relación que muestra el número de fallecidos entre el número total de casos de alguna patología en particular. Se presenta como tasa y se informa como el porcentaje de fallecidos de una causa específica con respecto al total de casos de esa patología.(9)

Al abordar la cuestión de las causas que han provocado el abatimiento de la mortalidad a nivel internacional, podemos decir que son los adelantos y las experiencias de los países más desarrollados en materia de medicina y sanidad lo que ha hecho posible, en gran medida, los avances veloces en este campo. Ahora es imposible dejar fuera de la ecuación el factor económico para hacer frente a la disminución de este indicador vital. De esto, se desprende que, países en menos desarrollo o con un PIB más bajo estén directamente relacionado con altos niveles de mortalidad.(10)

La curva a la baja es algo que bruscamente se vio afectado desde el año 2020 en adelante con la llegada de la pandemia, según el banco central, todos los países aumentaron su mortalidad en relación a la tendencia que se observaba por décadas. (11,12)

La pandemia de COVID-19 ha sido uno de los desafíos más grandes en salud pública del último siglo (inequidades en salud y COVID-19) afectó a la población global. Sin embargo los indicadores en cuanto a mortalidad evidenciaron una inequidad entre los distintos países. En Chile el año 2022 dejó más de 136 mil muertes, esto representa una pequeña disminución con respecto al año 2021 cuando se reportaron 137.426 decesos, las principales causas siguen liderando el sistema circulatorio, neoplasias, sistema respiratorio y en cuarto lugar COVID-19. En el año 2020 y 2021 el COVID-19 lideró en

nuestro país como la principal causa de muerte. (13) La tasa de mortalidad por COVID-19, para los periodos 2020-2021, alcanzan los 350 por cada 100.000 habitantes. En la letalidad mismo periodo alcanza el 11,8%. (13)

COVID-19

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2. El virus se transmite de una persona a otra por gotículas que se dispersan cuando la persona infectada tose, estornuda o habla. Es posible que también se transmita al tocar una superficie con el virus y luego llevarse las manos a la boca, la nariz o los ojos, pero esto es menos frecuente. Los signos y síntomas más frecuentes de la COVID-19 son fiebre, tos y dificultad para respirar. Otros síntomas menos frecuentes son: fatiga, dolores musculares, dolor de cabeza, dolor de garganta, goteo nasal, náusea o vómito, diarrea y pérdida del sentido del gusto o el olfato. Los signos y síntomas pueden variar de intensidad de leve a grave y suelen aparecer entre 2 y 14 días después de la exposición al SARS-CoV-2. Adicionalmente existen personas que desarrollan la enfermedad de forma asintomática sin embargo pueden transmitir el virus. La mayoría de las personas con el COVID-19 se recuperan sin un tratamiento específico; sin embargo, algunas corren un riesgo más alto de sufrir una enfermedad grave. Quienes tienen el riesgo más alto son los adultos de edad avanzada, hombres y personas con enfermedades crónicas o inmunosuprimidos. La enfermedad grave incluye la neumonía y la insuficiencia orgánica que son potencialmente mortales.

Inmunización contra SARS-CoV-2

Desde el comienzo de la pandemia, más de dos decenas de equipos han desarrollado vacunas contra SARS-COV-2. Según lo recabado, en febrero de 2021 existen 66 vacunas en fase clínica. El objetivo de estas vacunas fue encontrar una reacción inmunológica contra la proteína S o Spike del SARS-CoV-2.(3)

El proceso de inclusión en la lista OMS de uso en emergencias determina si se puede recomendar un producto. En la evaluación se considera como criterio la eventual amenaza que supone la emergencia, así como el beneficio que reportaría el uso del producto frente a los posibles riesgos.

Con fecha 12 de enero de 2022, las siguientes vacunas han sido incluidas en la lista OMS de uso en emergencias:

- BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, 31 de diciembre de 2020.
- Oxford/AstraZeneca, 16 de febrero de 2021.
- Ad26.CoV2.S de Janssen, 12 de marzo de 2021.
- Moderna contra la COVID-19 (ARNm-1273), 30 de abril de 2021.
- Sinopharm contra la COVID-19, 7 de mayo de 2021.
- CoronaVac de Sinovac , 1 de junio de 2021.
- BBV152 (Covaxin) de Bharat Biotech, 3 de noviembre de 2021.
- Covavax, 17 de diciembre de 2021
- Nuvaxovid, 20 de diciembre de 2021

De acuerdo con su normativa y legislación nacional, los países tienen autonomía para emitir autorizaciones de uso en emergencias para cualquier producto sanitario. Estas autorizaciones se emiten a discreción de los países y no están sujetas a la aprobación de la OMS.(14)

En Europa se aprobaron 3 vacunas (La Corminaty® (Pfizer/BioNTech), la Moderna® y la de AstraZeneca®), todas con niveles de seguridad aceptables, sin embargo, entre ellas, hay diferencias de cómo fueron probados los ensayos practicados en la población.(3)

En Chile, la vacunación contra COVID-19 inició el 24 diciembre 2020 en personal de salud, residentes y funcionarios ELEAM y SENAME, y el 3 de febrero 2021 en población general comenzando con los mayores de 85 años. Se han autorizado un total de 7 vacunas para el uso en emergencia en Chile por el Instituto de Salud Pública de Chile: Vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), CoronaVac (Sinovac), AZD1222 (Oxford-AstraZeneca), Ad5-nCoV (CanSino), Ad26.COV2. S (Janssen – Johnson & Johnson), GAM-COVID-VAC (Sputnik V – Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya), Spikevax (Moderna).

A nivel mundial las dosis administradas son de 173,08 por 100 habitantes, el pacífico este y las Américas son los que tienen cifras más altas con 241,8 y 208,0 dosis por cada 100 habitantes desde que comenzó la pandemia hasta julio del año 2023. En nuestro país la inmunización por COVID es de 346,6 por cada 100 habitantes, es decir que cada usuario tiene al menos 3 dosis, siendo uno de los países con las tasas más altas de vacunación a nivel mundial, según los datos de la OMS. (14), las dosis informadas son las acumuladas que se han administrado desde el comienzo de la vacunación por cada territorio.

Inmunización y mortalidad

Revisión de la literatura

En la literatura existente, existen diversos artículos que respaldan una disminución de la mortalidad asociada a la vacunación masiva de la población en todo el mundo. Sin embargo, también existen estudios que no encuentran relación o establecen como un factor de riesgo, sobre todo si se trata de grupos etarios de adultos mayores.(15,16).

La estrategia de búsqueda para encontrar literatura que sustente nuestros objetivos tiene como base la pregunta ¿existe diferencia entre la mortalidad por COVID-19 y los sujetos que están o no con la inmunización contra el Covid-19? Se realizó revisión bibliográfica en tres bases de literatura biomédica PubMed, Lilacs y Embase, utilizando palabras y términos claves como: “mortality”, “lethality” y “COVID-19 vaccines”. Para PubMed el algoritmo de búsqueda final fue (COVID-19 Vacunas) and (Mortality) AND (sARS-Cov-2). El límite de tiempo no fue seleccionado, dado que por incidencia solo tenemos resultados desde el 2021 en adelante, no se establecieron filtros de idioma o tipos de estudios, solo edad mayor de 15 años. Se excluyeron los resultados que, en su mayoría, no incluyeran como dentro las variables la vacunación contra el COVID-19, como también aquellos que centraron su análisis en los efectos adversos de las vacunas o en la medición de la efectividad de un tipo de vacuna con otra. Así, desde una búsqueda inicial arrojaron más de 100 artículos, de estos, se seleccionaron 12 estudios de los cuales participan diferentes países de Europa, Asia y América Latina.

En Italia, Grasselli y colaboradores, evaluó si la vacunación contra el COVID-19 se asociaba con la prevención del ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por neumonía con SARS- CoV-2 comparando las características iniciales y los resultados de los pacientes con y sin inoculación ingresados en una UCI. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, calculando los índices de tasa de incidentes de las hospitalizaciones desde agosto del 2021 hasta el enero del 2022. Los pacientes vacunados recibieron vacunas de ARNm (BNT162b2 o ARNm-1273) o vacunas de vectores adenovirales (ChAdOx1-S o Ad26.COVS2). El ajuste de los resultados se hizo por edad y sexo. Se investigaron las características basales al ingreso en la UCI de pacientes vacunados y no vacunados. También se estudió la asociación entre el estado de vacunación al ingreso en la UCI y la mortalidad en la UCI y el alta hospitalaria, ajustando por posibles factores de confusión. Entre los 10.107.674 habitantes de Lombardía el 70% recibió algún tipo de vacuna ya sea de ARNm o de vector adenoviral. Hubo 553 pacientes ingresados en una UCI por neumonía asociada a COVID-19 durante el período de estudio: 139 pacientes (25,1%) estaban vacunados y 414 (74,9%) no estaban vacunados. En comparación con los pacientes no vacunados, los pacientes vacunados eran mayores, (el estudio no menciona si existió una priorización sobre grupos etarios a vacunar) (mediana [RIC]: 72 [66-76] frente a 60 [51-69] años; $P < 0,001$), principalmente hombres (110 pacientes [79,1 %] frente a 252 pacientes [60,9%]; $p < 0,001$), con más comorbilidades (mediana [RIC]: 2 [1-3] vs 0 [0-1] comorbilidades; $p < 0,001$). Las vacunas de ARNm y vector adenoviral se asociaron con un riesgo significativamente menor de ingreso en la UCI por neumonía por COVID-19. Los resultados sugieren una baja importante en el riesgo de padecer insuficiencia respiratoria aguda grave relacionada con COVID-19 que requiera utilización

de UCI entre los usuarios inoculados, sin embargo, la mortalidad hospitalaria y en UCI no se asoció con la presencia o no de vacunación.(16)

De Silva, publicó un estudio de cohorte prospectivo asociado a la protección de dos o tres dosis de vacuna ARNm contra resultados graves entre adultos hospitalizados con COVID-19. Específicamente se evaluó el impacto de la vacunación y contraer coronavirus y la gravedad de está entre adultos hospitalizados con COVID-19, de agosto de 2021 a marzo de 2022. Se revisaron las diferencias en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la muerte hospitalaria y la duración de la estadía entre pacientes vacunados (2 o 3 dosis de vacuna de ARNm) versus pacientes no vacunados de ≥ 18 años hospitalizados por ≥ 24 horas con COVID-19- como enfermedad y prueba molecular positiva del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se incluyeron 27.149 hospitalizaciones con SARS-CoV-2 positivo. Durante los períodos predominantes de Delta y Ómicron, la protección contra el ingreso en la UCI fue más fuerte entre los vacunados con 3 dosis en comparación con los pacientes no vacunados (Delta OR, 0,52 [IC 95 %, 0,28-0,96]; Ómicron OR, 0,69 [IC 95 %, .54-.87]). Durante ambos períodos, el riesgo de muerte hospitalaria fue menor entre los pacientes vacunados en comparación con los no vacunados, la vacunación contra el COVID-19 se asoció con tasas más bajas de ingreso en la UCI y muerte hospitalaria en comparación con no vacunarse, sin embargo, no pudieron determinar si el ingreso en la UCI o la mortalidad se debieron específicamente a COVID-19. (17)

En Israel, un estudio observacional, estimó la efectividad en el mundo real de dos dosis de BNT162b2 y contraer SARS-CoV-2 y evaluó en la salud pública los resultados de la utilización de la vacuna. Con los datos de vigilancia epidemiológica del estado, en la campaña de vacunación se determinó la incidencia por SARS-CoV-2, así como la aceptación de la vacuna en residentes de Israel de 16 años o más. La eficacia de la vacuna frente a los resultados del SARS-CoV-2 se calculó sobre la incidencia en personas vacunadas por completo (7 días desde que recibieron la segunda dosis), en comparación con individuos no vacunados (ninguna dosis), se ajustó por edad, sexo, y semana calendario. Como resultado se obtuvo que, para todos los grupos de edad, cuando aumentaba la cobertura de vacunas, disminuía las tasas de incidencia para SARS-CoV-2. Ahora es importante considerar que las pruebas para detección de COVID-19 fue distinta para personas no vacunadas y vacunadas durante el periodo de estudio, las personas vacunadas a los 7 días de la segunda dosis quedaron exentas de pruebas de detección.(18)

En Escocia, entre el 2020 y 2021 prevaleció la vacunación de las personas con mayor riesgo de mortalidad y hospitalización por COVID-19. En la investigación se estimó la frecuencia de hospitalización o muerte por COVID-19 en personas que recibieron al menos una dosis de vacuna. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo utilizando la plataforma nacional de vigilancia COVID-19 (EAVE II), que presentaba registros de vacunación, hospitalización y mortalidad para 5,4 millones de personas, casi la totalidad de la población, (99%). El seguimiento se hizo desde la primera dosis para el COVID-19 y finalizado con la hospitalización por la misma enfermedad o la presencia de mortalidad.

Los hallazgos de esta evaluación nacional con la primera dosis de vacunación encontraron riesgo de hospitalización o muerte debido a la enfermedad de COVID-19 14 días o más días después de la primera dosis de la vacuna, con personas mayores, aquellas con mayor número de condiciones a largo plazo, personas ingresadas en el hospital en las últimas semanas antes de su vacunación, personas en ocupaciones de alto riesgo, residentes en hogares de ancianos, personas de entornos desfavorecidos, hombres y ex fumadores con mayor riesgo. Por el contrario, la infección previa con COVID-19 se asoció con un riesgo reducido de estos eventos después de la vacunación. (19)

Un complemento de este estudio mencionado, se publicó el año 2022 y esta vez considero a los cuatro países de Reino Unido, construyendo cohortes prospectivas con datos de vacunación, hospitalización y mortalidad de 30 millones de personas. Se incluyeron personas que recibieron dosis primarias de vacunas BNT162b2 (tozinameran; Pfizer-BioNTech) o ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca). Luego se restringieron los análisis a aquellos que recibieron un refuerzo de BNT162b2 o mRNA-1273 (elasomeran; Moderna) y tuvieron un resultado grave de COVID-19 entre el 20 de diciembre de 2021 y el 28 de febrero de 2022, se ajustaron modelos de regresión de Poisson y se calcularon tasas ajustadas según posibles covariables como la edad, el sexo, las comorbilidades y la infección previa por SARS-CoV-2. Se realizaron análisis estratificados por tipo de vacuna y luego se hicieron análisis agrupados en todos los países mediante metaanálisis. Los resultados indicaron que; las personas mayores, las que padecen multimorbilidad y las que padecen afecciones de salud subyacentes específicas siguen teniendo un mayor riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19 después del refuerzo inicial de la vacuna, demostrando un aumento importante de riesgo asociado a

las comorbilidades preexistentes, la tasa de casos graves de COVID-19 fue mayor entre los inoculados con ChAdOx1 nCoV-19 (35 550 eventos a una tasa de 9,9 eventos por 1000 personas-año) en comparación con la vacuna BNT162b2 (23 970 eventos a una tasa de 7,5 eventos por 1000 personas-año). El estudio generó información que ahora se está utilizando para identificar a las personas con más probabilidades de beneficiarse de las segundas dosis de refuerzo y las terapias contra la COVID-19. (4)

En Reino Unido, buscaron las personas con mayor riesgo de tener complicaciones como la hospitalización o muerte por COVID-19, después de la vacuna de refuerzo el año 2022.

El análisis es de cohorte considerando los cuatro países del Reino Unido, durante el septiembre de 2022 a diciembre de 2022, para investigar el riesgo de COVID-19, con complicaciones graves. Se utilizó modelo Cox y se ajustó por edad, sexo, IMC, ruralidad y comorbilidades. Los resultados arrojaron que 7 millones de personas > de 18 años fueron vacunados y los hombres, adultos mayores, de bajo peso y aquellos con un número mayor de comorbilidades siguieron teniendo mayor riesgo de hospitalización y muerte por COVID-19, después de la vacuna. (20)

En Colombia, se estimó una correlación de variables entre la vacunación contra el SARS-CoV-2 y la mortalidad por COVID-19. La población estudiada fue la notificada por el ministerio de salud entre febrero y mayo del año 2021. Los resultados muestran que no hay evidencia de la disminución del número de fallecidos por COVID-19 a medida

que aumentan las personas vacunadas, plantean que las medidas de inoculación en ese país aún no han llegado a ser del todo efectiva (21).

En su mayoría, la revisión crítica de la literatura apunta a la vacunación como un factor protector para disminuir las hospitalizaciones en unidades de paciente crítico y mortalidad en general, esto demostrado mediante tasas de incidencia y modelos de regresión binomial los cuales respaldan las conclusiones. También se observa en la literatura, en menor número, artículos que lo establecen como un factor de riesgo, pero advierten la necesidad de aumentar la población de análisis y la cobertura de las inmunizaciones. (22–28)

Para establecer si la mortalidad se ve modificada en usuarios con o sin la inmunización, será necesario considerar no solo las variables ya mencionadas, sino también las comorbilidades, la estancia hospitalaria y los grupos etarios en detalle, puesto que la evidencia apunta que los resultados pueden ser sustancialmente opuestos de acuerdo al comportamiento de estas variables, por otro lado el tipo de vacuna y cantidad de dosis parecen influir también en los resultados, los cuales se trataran de abordar de manera detallada. (ver anexo n°1).

CAPITULO IV.

MÉTODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que analizó los egresos hospitalarios producidos desde las unidades de paciente crítico desde el 01 de marzo del año 2021 hasta el 31 de marzo del año 2022. El análisis contempló los pacientes egresados vivos o muertos por esta enfermedad y la presencia o no de la inmunización disponible para esta morbilidad. Los diseños de cohorte son los diseños observacionales de preferencia para analizar el efecto de una exposición (inmunización) sobre un resultado (mortalidad). De acuerdo a la literatura, los diseños retrospectivos suelen tener menor nivel de evidencia por su recolección de antecedentes hacia el pasado, (sesgo de registro), sin embargo, la fuente de recolección de esta variable es a través del informe estadístico de egreso hospitalario (IEEH), el cual es de carácter obligatorio para todo usuario que genera un egreso, lo que disminuye el sesgo de registro. Adicionalmente el estudio retrospectivo permitió analizar el período con mayor incidencia de casos por COVID-19 y considerar el total de pacientes ingresados por esa condición en uno de los hospitales con mayor capacidad de camas a nivel nacional.

Por esta razón y considerando el análisis FINER, la elección del diseño retrospectivo fue el más pertinente y se impone como lo más acertado en base a los objetivos planteados, permitiendo establecer una relación causal entre inmunización contra SARS-CoV-2 y mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Además de acuerdo a la revisión de la evidencia científica publicada, no se pesquisaron estudios realizados a nivel nacional y la generación de evidencia permitirá conocer el efecto que tuvo la inmunización a nivel poblacional sobre el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de alta complejidad de la región del Bio-Bio.

POBLACION Y MUESTRA

Los criterios de inclusión son:

- Egresados entre marzo 2021-marzo 2022.
- Diagnóstico de egreso por COVID-19.
- Edad mayor de 15 años.
- Disponer de datos de inmunización y número de dosis.

Los criterios de exclusión son:

- Egresados de otros servicios clínicos.
- Egresados de la UPC con diagnóstico diferente de COVID-19.
- Pacientes pediátricos.

Se incluyó el universo de los sujetos egresados por COVID-19 entre 01 de marzo 2021 y el 31 de marzo del 2022, que cumplieron con los criterios de inclusión para ingresar al estudio.

TECNICAS e INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Los egresos hospitalarios son uno de los principales eventos de los establecimientos hospitalarios, junto con las consultas de especialidad y las intervenciones quirúrgicas. Su génesis comienza desde la admisión del paciente en el establecimiento hospitalario, en ese instante, se genera el informe estadístico de egreso hospitalario (IEEH) registrando los datos personales y sociodemográficos, los motivos de ingreso y la primera hipótesis diagnóstica. A medida que transcurre la hospitalización y se generan traslados de servicio clínico, este documento viaja con el paciente en la ficha clínica, cuando se produce el alta del paciente, ya sea al domicilio, a otro establecimiento, por fallecimiento o por fuga, este documento recopila todos los traslados por los que transito el usuario, las cirugías realizadas, si procede, los procedimientos y todos los diagnósticos de egreso en orden de gravedad de acuerdo a criterio médico que firma el alta. El IEEH luego del alta llega a la unidad de estadística donde los diagnósticos son codificados de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades CIE-10, ingresando la información al sistema informático local, el cual, una vez terminado el mes, genera una base de datos que es exportada con un conjunto mínimo de datos hacia una plataforma ministerial. La obtención de la base de datos para esta investigación, es a través del departamento de estadística e información en salud (DEIS) del Servicio de Salud Concepción, el cual entregará la base descrita en el periodo seleccionado, pero sin los datos que puedan identificar al usuario (anónima) creando un código correlativo para cada usuario, pero si entregando datos sociodemográficos, como la edad, sexo, comuna, previsión, fecha de ingreso y salida, diagnósticos de egreso, condición de egreso, entre otras.

Para la información sobre inmunización, se obtuvo información del registro nacional de inmunización (RNI), sistema que está disponible en todos los establecimientos de salud donde se administran vacunas y es obligatorio registrar por cada usuario, el tipo de vacuna, dosis y fecha de administración. Estos datos fueron agregados a la base de egresos hospitalarios y se entregó para el análisis de esta investigación. El investigador solo accedió a la base ya anonimizada.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable exposición:

Se consideró como variable de exposición, la inmunización contra el SARS-CoV-2, obtenida del registro nacional de inmunización. Para efectos de este estudio, se consideró la variable inmunización en dos categorías: Inmunizado cuando el usuario disponía de al menos una dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 y no inmunizado cuando el usuario cuando el usuario no poseía ninguna dosis.

Variables resultado:

La mortalidad se determinó considerando lo registrado en el informe de egreso estadístico hospitalario el cual informa la condición del usuario al alta “vivo o fallecido” y que además el diagnóstico de egreso sea COVID-19. La variable se presentó como dicotómico para efectos de la investigación, (SI/NO).

Otras Variables de interés:

Se consideraron diversas variables que pueden afectar la asociación entre inmunización y mortalidad. En detalle se consideró la edad (años), sexo (femenino y masculino), comuna de residencia, (listado de comunas disponibles por ministerio de Salud a través del departamento de estadísticas y se clasificó como urbano y rural de acuerdo a lo que definió el censo 2017), previsión de salud (FONASA [A,B,C,D], ISAPRE y DIPRECA), pertenencia a pueblos originarios (lista desplegable 9 pueblos originarios que reconoce el estado de Chile)

Las comorbilidades de interés son las registradas en la epicrisis de los usuarios y en el sistema de registro clínico sigges (sistema informático de gestión de garantías explícitas en salud) donde se monitorizan enfermedades como hipertensión, diabetes, renales, respiratorias, oncológicas y se agregó a la base, siempre considerando que el usuario las portara antes del evento de hospitalización. Dada la prevalencia de hipertensión pesquisada, se consideró esta variable como adicional a las enfermedades cardiovasculares y se excluyó la hipertensión de esta última. La base de egreso presenta las comorbilidades en clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), sin embargo, para efectos de la tesis y fusión con lo pesquisado en sigges, se mencionan como glosa común, similar a lo informado en sigges. (diabetes mellitus, insuficiencia renal, cáncer, etc.). Se consideraron solo las más prevalentes para efectos del informe. (Ver anexo nº1)

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico descriptivo

Se informaron las características descriptivas de la población de estudio dependiendo de la naturaleza de las variables. Para variables con distribución normal se presenta la media y desviación estándar y para las variables categóricas se presenta la frecuencia y el porcentaje. Estas variables descritas en el total de los pacientes y estratificados por la presencia o no de vacunación (ver tabla N°1). Además, se presentan las características descriptivas estratificadas por la presencia o no de mortalidad (ver tabla N°3). Para evaluar la diferencia entre estratos se las pruebas estadísticas más adecuadas para cada variable. Para comparación de promedios se utilizó la prueba de t de student y para las variables categóricas se utilizó el test exacto de fisher.

Análisis estadístico inferencial o analítico

Para determinar la asociación entre vacunación y mortalidad se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier y se realizaron modelos de regresión de Cox ajustados por edad, sexo, y comorbilidad disponibles como; enfermedades renales, respiratorias, oncológicas, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. Para el modelo final, solo se ajustó por las variables que resultaron estadísticamente significativas (comorbilidades hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares) Se describen los Hazard Ratio (HR y sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

CAPITULO V.

ASPECTOS ÉTICOS

Valor: Considerando que la revisión de la evidencia científica realizada en nuestro país, hasta la fecha no existen investigaciones que analicen la relación entre administración de vacunas y mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, se considera que esta investigación nos permite aportar valor científico y social con su realización. El valor radica en que al disponer datos actualizados sobre la inmunización y sus efectos se puede aportar desde a la salud pública para la toma de decisiones, por ejemplo en las campañas de inmunización, los grupo objetivos que se deben priorizar o proteger. A su vez los resultados pueden influenciar los tratamientos más acertados de acuerdo a las comorbilidades de los pacientes, su edad y sexo.

Dado que se considerará el universo de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el establecimiento de mayor complejidad de la región del Bío Bío, se espera que los resultados sean generalizables para la región y país , aportando con evidencia relevante de los resultados de la inmunización en población general

Validez Científica: Considerando que “ *la mala ciencia no es ética*” , se ha trabajado detalladamente para construir un buen diseño de investigación basado en la literatura y en el acceso a la información disponible para ejecutar el proyecto, es así como el diseño de cohorte retrospectivo es el más adecuado para responder a la pregunta de investigación .

Considerando que trabajaremos con el universo de los usuarios egresados desde la unidad de paciente critico durante 13 meses y el diseño ya descrito, se estima que los resultados puedan generalizarse al resto de la población con las mismas características, (validez interna).

Evaluación Independiente: El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el comité de ética científico del Servicio de Salud Concepción. Adicional a ello se declara que no existe conflicto de interés del investigador del estudio.

Riesgo-beneficio: Bajo el principio de *no-maleficencia* que sostiene que no se debe causar daño a la persona y el de *beneficencia* que sostiene la obligación moral de actuar en beneficio de otros, podemos tener la seguridad que en esta investigación los beneficios exceden los riesgos. Considerando que; es un diseño analítico observacional y que la obtención de las bases de datos será a través de registros anónimos de pacientes, sin datos sensibles. Por lo tanto, en base a lo mencionado podemos afirmar que los beneficios sociales son mayores y que el riesgo es mínimo.

Selección equitativa del sujeto: La selección de los participantes está dada por la temporalidad que considerara el estudio retrospectivo, el establecimiento y servicio clínico seleccionado. Así mismo la selección se da por el diagnóstico de egreso COVID-19, se considerará el universo completo que cumpla las variables mencionadas. Por cual no se dan las características para considerar que exista una selección poco equitativa o sesgada en base a la vulnerabilidad o estigma social que marque a los participantes como probables sujetos o no.

Consentimiento Informado: El estudio contempló análisis de bases de datos anonimizadas previo a la entrega al investigador, por lo no se requirió la obtención de consentimiento informado.

CAPITULO VI

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

1) Descripción del plan de trabajo y carta Gantt:

El plan de trabajo se ha planificado para 11 meses, en función de los objetivos planteados. Para los meses del año 2023, se trabajó en la aprobación del comité de ética y la entrega de la base de datos. A comienzos del año 2024, enero y febrero, se comenzó a trabajar con la descripción de la de base de datos y la caracterización de la base en relación a los tipos de inmunización. En marzo se trabajó con los tipos de inmunización y la cantidad de dosis administrada, para terminar con la clasificación de la variable mortalidad y la descripción de esta variable considerando las características de la población fallecida,(sexo, edad, comuna, etc). En mayo se efectuó la asesoría del docente para la aplicación del modelo estadístico, comenzando con la evaluación y aplicación de resultados. La elaboración de la discusión y las conclusiones se realizaron en junio y en este mismo mes se entregó el documento final de la tesis y en agosto se finalizará con el examen final, ver anexo n°5.

2) Aspectos presupuestarios del proyecto.

Es una investigación individual en la cual no hay personal adicional contratado, no se requiere equipamiento, ni viajes para el desarrollo de los objetivos. El software estadístico es proporcionado por la institución. Solo se consideran gastos de material fungible como el de escritorio y las impresiones por 12 meses, lo que se detalla en el anexo N°6

CAPITULO VII.

RESULTADOS

Entre el 01 de marzo del 2021 y el 31 de marzo del 2022, egresaron 866 pacientes desde la unidad de paciente crítico del hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción. Las características descriptivas de la cohorte estratificadas según inmunización (SI/NO) se presentan en la tabla 1. Del total de participantes del estudio, la edad promedio fue de 55 años, un 53 % corresponde a hombres, 98% con previsión FONASA y 96% de zona de residencia urbana.

En los análisis desagregados, existen diferencias significativas entre los sujetos inmunizados y aquellos sin inmunización en cuanto a la edad y la presencia de comorbilidades. Los sujetos con inmunización tienen un promedio de edad más alto (60 años versus 52 en no inmunizados) y tienen mayor prevalencia de diabetes mellitus (18,7% en vacunados versus 9,2% en no inmunizados).

De estos pacientes que componen la cohorte, 336 usuarios recibieron inmunización (38,7), con un máximo de 3 dosis y un mínimo de 1 dosis.

De los 866 pacientes de la cohorte, 353 presentan alguna comorbilidad (40,7%). De acuerdo a las patologías presentes en los usuarios podemos describir que el 12 % de la cohorte presentaba diabetes mellitus, cifras que representan la prevalencia nacional según la ENS 2017, (DM = 12%). De ellos, el 38,8% tenía inmunización previa a su hospitalización por COVID-19. Para hipertensión arterial el 17,4 % presentaba la patología, cifras por debajo de la prevalencia nacional, según la ENS 2017 (HTA= 27,6%),

el 48,3 % presentaba inmunización por COVID-19. En las enfermedades cardiovasculares, que excluyen la hipertensión, se observa un 2,9 % de prevalencia y el 64% de esta, presentaba inmunización. Las enfermedades renales corresponden al 4,6 % y el 42,5% tenía la inmunización, en las patologías respiratorias se presenta un 5,1 % y el 60% presentaba la inmunización, en el caso de las patologías oncológicas el porcentaje es de 1,6 y el 85% presentaba inmunización al momento de hospitalizarse, finalmente para los usuarios con obesidad que representaba un 4,3% en la cohorte, el 85% presentaba inmunización.

Tabla 1: Características biosociodemográficas y de estado de salud de los pacientes egresados desde la unidad de paciente crítico del hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción.

Variables	Total (866)	Inmunización n (%)		Valor P
		Sí (336)	No (530)	
Edad, media (DE)	55,4 (14,9)	60,2 (13,4)	52,4 (15,0)	< 0,001*
Edad (> 60 años), n (%)	351 (40,5)	181 (51,6)	170 (48,4)	< 0,001**
Hombre, n (%)	466 (53,8)	183 (54)	283 (46)	0,759**
Previsión FONASA, n (%)	851(98,2)	331(98,5)	520(98,1)	0,793**
Población (Urbana), n (%)	833 (96,1)	324 (38,8)	509 (61,1)	0,857**
Diabetes Mellitus, n (%)	112 (12,9)	63 (18,7)	49 (9,2)	< 0,001**
Hipertensión Arterial, n (%)	151 (17,4)	73 (21,3)	78 (14,7)	0,010**
Enf. Cardiovasculares, n (%)	25 (2,9)	16 (4,7)	9 (1,7)	0,012**
Enf. Renales, n (%)	40 (4,6)	17 (5,1)	23 (4,4)	0,622**
Enf. Respiratorias, n (%)	44 (5,1)	26 (7,7)	18 (3,4)	0,006**
Enf. Oncológicas, n (%)	14 (1,6)	12 (3,6)	2 (0,4)	< 0,001**
Obesidad, n (%)	38 (4,3)	12 (3,6)	26 (4,9)	0,398**

*Ttest

**Fisher exacto

En la tabla 2 se muestra el número de comorbilidades preexistentes en relación con el porcentaje de inmunización. Se puede observar que existe una relación directa entre ambas variables, es decir que, a mayor número de comorbilidades, mayor porcentaje de inmunización. (p de tendencia < 0,05).

Tabla 2: Número de comorbilidades preexistentes y su relación con la inmunización en usuarios egresados de la unidad de paciente crítico del hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción.

Co-morbilidad	N°	Total	Inmunización
	0	513	161 (31,4)
	1	282	131 (46,5)
	2	71	44 (62,0)
		P de tendencia*	<0,0001

*Test no paramétrico exacto para análisis de tendencia.

Al analizar las variables en la tabla n°3, en relación a la mortalidad, podemos observar que, de los 866 pacientes, 201 usuarios fueron egresados como fallecidos, (23,2%)

Cuando se analizaron las características de los usuarios fallecidos al egreso comparados con los usuarios egresados vivos (tabla 3), sólo se apreciaron diferencias significativas en relación a la edad. Los sujetos fallecidos tienen en promedio mayor edad comparados a los egresos vivos. En relación a otras variables como el sexo, zona de residencia y comorbilidades no existen diferencias significativas.

Cuando se compara porcentaje de inmunización entre fallecidos y egresados vivos, entre los fallecidos el porcentaje de inmunización es mayor (45% versus 37%) y el valor p está en el límite de la significancia (valor p=0,057)

Tabla 3: Características biosociodemográficas y la mortalidad de los egresados.

Variables	Total (866)	Mortalidad n (%)		Valor P
		Sí (201)	No (665)	
Edad, media (DE)	55,4 (14,9)	63,6 (13,3)	52,9 (14,4)	< 0,001*
Edad (> 60 años)	351 (40,5)	135 (67,1)	216 (32,5)	< 0,001**
Sexo, n (%) (hombre)	466 (53,8)	102(50,8)	364 (54,7)	0,333**
Previsión (Fonasa)	851 (98,2)	196 (97,5)	655 (98,5)	0,358**
Población (Urbana)	833 (96,1)	193 (96,0)	640 (96,2)	0,836**
Diabetes Mellitus	112 (12,9)	34 (16,9)	78 (11,7)	0,071**
Hipertensión Arterial	151 (17,4)	33 (16,4)	118 (17,7)	0,750**
Enf. Cardiovasculares	25 (2,9)	4 (1,9)	21 (3,16)	0,478**
Enf. Renales	40 (4,6)	12 (5,9)	28 (4,2)	0,337**
Enf. Respiratorias	44 (5,1)	7 (3,5)	37 (5,6)	0,276**
Enf. Oncológicas	14 (1,6)	5 (2,5)	9 (1,3)	0,334**
Obesidad	38 (4,4)	4 (2,0)	34 (5,1)	0,075**
Inmunización	336 (38,8)	90 (44,7)	246 (36,7)	0,057**

*Ttest

**Fisher exacto

La tabla N°4 muestra la tabla de contingencia con la distribución de las variables de exposición y resultados. De los inmunizados el 73% egresó de su hospitalización como vivo y el 26,7 % egreso como fallecido. Para el caso de los no inmunizados, el 79% egreso vivo y el 21% egreso como fallecido. De los egresados fallecidos el 44,7% estaba inmunizado y de los egresados vivos el 37% estaba inmunizado.

Tabla 4: Distribución de variables.

Factor de riesgo o protección	Egresados (Resultado)		Total
	Fallecidos	Vivos	
Expuesto inmunizado	90	246	336
Expuesto no inmunizado	111	419	530
Total	201	665	886

El tipo de vacunas y dosis administradas se presentan en la tabla 5. Las vacunas administradas se dividen en 4 dosis administradas, de las cuales, para la primera dosis corresponden 336 inoculaciones en la primera dosis, prevaleciendo la Sinovac con 309 dosis (91,9%), seguido ampliamente por Pfizer con un 19 dosis (5,6%). Para la segunda dosis son 307 dosis administradas, igualmente Sinovac tiene el mayor número con 289 dosis (94,5%), seguido por Pfizer con 15 dosis (4,9%). En cambio, en la dosis de refuerzo donde se administraron 245 dosis, el mayor porcentaje lo tiene Pfizer con 159 dosis (65,0%), seguido de astrazeneca con 64 dosis (26,1%). En la cuarta dosis, con 183 inoculaciones, es nuevamente Pfizer con amplia mayoría con 135 dosis (73,7%), seguido por moderna con 46 dosis (25,1%).

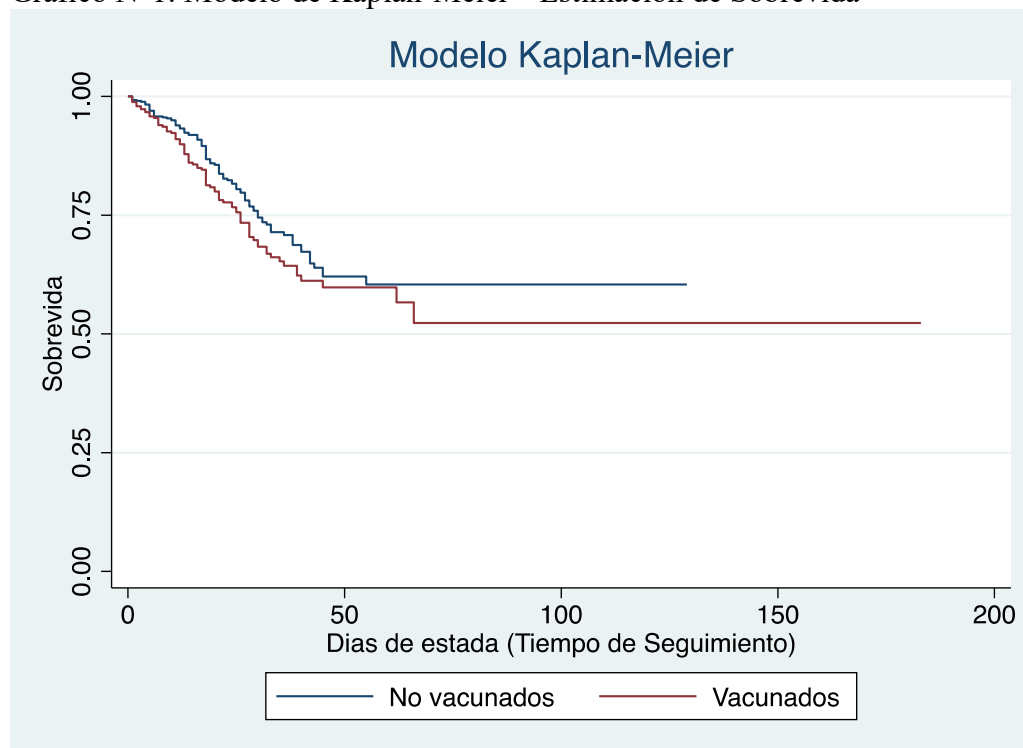
Tabla 5: Tipo de Vacunas y cantidad de dosis administradas.

Dosis	Total	Tipo de Vacuna				
	1071	AstraZen	CanSino	Pfizer	Sinovac	Mod.
1° Dosis	336 (31,3)	5 (1,5)	3 (0,9)	19 (5,6)	309(91,9)	-
2° Dosis	307 (28,6)	3 (0,9)	-	15 (4,9)	289 (94,5)	-
D. Refuerzo	245 (22,8)	64 (26,1)	-	159(65,0)	18 (7,4)	4 (1,6)
4° Dosis	183 (17,0)	1 (0,5)	-	135(73,7)	1(0,5)	46 (25,1)

Se realizó comparación de la supervivencia entre los usuarios inmunizados y no inmunizados mediante análisis de Kaplan Meier y modelos de regresión de Cox ajustados por principales confusores.

La estimación de la función de supervivencia, mediante el estimador Kaplan-Meier mostró que los que usuarios que no fueron vacunados presentan una mayor sobre vida.

Gráfico N°1: Modelo de Kaplan-Meier “ Estimación de Sobrevida”



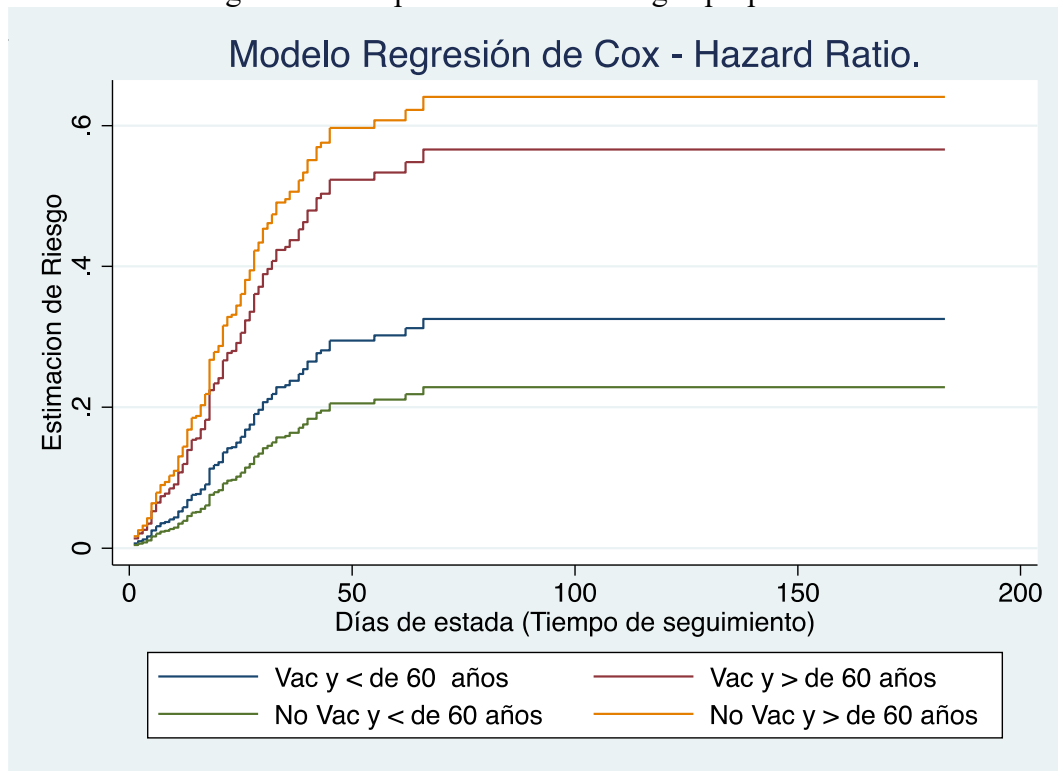
El análisis de supervivencia a través de modelos de regresión Cox ajustados por diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y la edad como término de interacción se muestran en la tabla 5. Se observó que, respecto del grupo de comparación que son los vacunados y mayores de 60 años ; los usuarios vacunados menores de 60 años, tienen un 53% de reducción del riesgo de morir, solo por ser jóvenes y es estadísticamente significativo ($p=0,002$) y los no vacunados y menores de 60 años también tienen menor riesgo de mortalidad y es estadísticamente significativo ($p<0,001$). Comparado con la categoría de referencia, los no vacunados y mayores de 60 años tienen 1,2 veces mayor riesgo de mortalidad, sin embargo la asociación no es estadísticamente significativa, ($p=0,245$).

Tabla 6: Modelo Regresión de Cox entre inmunización y mortalidad en egresados de la unidad de paciente crítico del hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción.

VARIABLES	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza (IC 95%)	Valor P
Vacunados Mayores de 60 años	(Referencia)		
Vacunados Menores de 60 años.	0,471	0,29-0,75	0,002
No vacunados Menores de 60 años.	0,310	0,20-0,46	0,000
No vacunados Mayores de 60 años.	1,226	0,86-1,72	0,245

En el gráfico 2 se observa la regresión de supervivencia con riesgos proporcionales de Cox. El gráfico muestra que los grupos de mayor riesgo son los no vacunados mayores de 60 años (HR 1,2 – IC: 0,86-1,72) pero el riesgo no es estadísticamente significativo y vacunados mayores de 60 años. Sin embargo para los grupos menores de 60 años vacunados (HR 0,4 – IC: 0,29-0,75) o no (HR 0,3 – IC: 0,2-0,4) el riesgo de mortalidad es menor. (ver gráfico N°2).

Gráfico N°2: Regresión de supervivencia con riesgos proporcionales de Cox.



DISCUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, no se encontró asociación entre inmunización y mortalidad en personas hospitalizadas por COVID-19 en la unidad de paciente crítico del Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente de Concepción, entre marzo del 2021 y marzo 2022. Tener una o más dosis de vacuna no es factor protector de mortalidad comparado con los no vacunados.

Las características de la cohorte son comparables con la de otros estudios, donde por ejemplo los adultos mayores eran más del 40% de la población bajo estudio, el sexo masculino predomina por sobre el 52%. En nuestro estudio encontramos diferencias significativas entre los sujetos inmunizados y aquellos sin inmunización en cuanto a la edad y la presencia de comorbilidades. Otros estudios que analizaron las características clínicas de los pacientes con COVID-19 entre vacunados y no vacunados, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.(29)

Nuestro análisis identificó factores de riesgo que se habían informado anteriormente como la edad que es fundamental al momento de definir riesgo de mortalidad (20)Nuestros resultados van en línea con otros estudios de mayor tamaño muestral que han analizado el efecto de la vacuna sobre la mortalidad, en los cuales también se concluye que a partir de la inoculación no se observan disminución en el número de fallecidos por COVID-19 (21). Bedston y colaboradores, en Reino Unido después de analizar 7 millones de personas inoculadas afirma en sus conclusiones que

después de la vacuna, la población vacunada y no vacunada sigue en riesgo de mortalidad con mayor énfasis en el sexo masculino y los adultos mayores. (20) . Mirofsky en Argentina, en una revisión realizada en 36 hospitales con 3.663 pacientes con COVID-19, concluye que la gravedad fue similar en pacientes vacunados y no vacunados, no pudiendo atribuir una cualidad protectora a la vacuna.

Otros estudios de cohorte retrospectivos, han mostrado un efecto protector de la vacuna sobre la mortalidad. Un estudio revisó 27.149 hospitalizaciones para COVID-19 y sus resultados muestran mayor mortalidad en pacientes no vacunados que vacunados (17). En California se revisaron 7.305 pacientes en los cuales se muestra que la mortalidad fue mayor en pacientes no vacunados que vacunados. (22) . Por el contrario, en Italia, un estudio que incluyó 360 pacientes comparó inmunizados y no inmunizados, los vacunados muestran una reducción de ingreso a unidades críticas, pero así mismo no se pudo evidenciar una disminución de la mortalidad (30).

Las principales limitaciones de este estudio se asocia con la falta de registro fehaciente para las condiciones de obesidad, tabaquismo y condiciones socioeconómicas, al ser la fuente de estudio el egreso hospitalario y apoyarse en sistemas de registros de patologías garantizadas, la obesidad, el tabaquismo y el nivel socioeconómico tenía un registro incompleto, quizás un acceso a la ficha clínica lo podría haber subsanado, pero nos alejábamos de los tiempos y las fuentes de información propuestas en su comienzo. La mayoría de las investigaciones consideraban estas variables en conjunto con las comorbilidades como un factor de riesgo de mortalidad.

La principal fortaleza de este estudio, está centrado en que la fuente de datos no presenta sesgos de selección ya que se trabajó con el universo de los egresos hospitalarios de 13 meses, de una base oficial que envían los establecimientos hospitalarios al Ministerio de Salud con los principales campos que son obligatorios de informar. Todas las variables fueron probadas para el modelo y este fue ajustado por comorbilidades y por las principales variables de confusión (enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión). El registro de las comorbilidades fue extraído del sistema de garantías explícitas lo que asegura la monitorización de estas, a nivel nacional para su control y tratamiento del usuario.

El estudio se realizó en el hospital Dr. Guillermo Grant Benavente que es el hospital más grande del país si se miden por dotación de camas y disponibilidad de especialidades, solo seguido por el hospital Sotero del Rio con 100 camas de diferencia (31), esto permite que nuestros resultados puedan ser generalizables a nuestro país ya que además se trabajó con el universo de los hospitalizados en el periodo seleccionado. En este tiempo, post pandemia, la inmunización no juega un rol importante en la disminución de la mortalidad y por lo tanto, se puede contemplar redirigir las estrategias de inmunización de este tipo de vacuna en particular. También se espera que surjan otros estudios en nuestro país a nivel poblacional, que respalde y reafirme nuestros resultados y construya mayor evidencia nacional basada en evidencia con el fin de apoyar la toma de decisiones desde el punto de vista de estrategias de decisión.

CONCLUSIONES

La inmunización contra SARS-COV-2 , no fue un factor protector contra la mortalidad, en análisis de sobrevida ajustados por edad, sexo y comorbilidades, en una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 de un hospital de alta complejidad. La edad fue una variable de interacción en la asociación de estudio y en nuestros resultados no existe diferencia en el riesgo de la mortalidad al comparar los sujetos inmunizados mayores de 60 años, con los no inmunizados mayores de 60 años.

Estos resultados son relevantes para la salud pública porque provienen de información oficial del sistema público de salud con registros de notificación obligatoria y que incluye a usuarios con acceso hasta la cuarta dosis incluyendo el primer refuerzo.

REFERENCIAS

1. Gobierno de Chile. cifras oficiales . 2023. <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/#datos>. .
2. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
3. Casas I, Mena G. La vacunación de la COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 May 5 [cited 2023 Jul 27];156(10):500. Available from: </pmc/articles/PMC7997597/>
4. 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. *The Lancet*. 2022 Oct;400(10360):1305–20.
5. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 7;385(15):1393–400.
6. Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine. *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):179.
7. Pérez-Padilla JR, Mora-Pavón A, Hernández-Cárdenas CM, Galindo-Fraga A, Kawa-Karasik S, Espinoza-Bautista KA, et al. Efectividad de las vacunas contra SARS-CoV-2 en hospitalizados con fallas vacunales en 10 hospitales de la CCINSHAE. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 6];64(2):132–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35438919/>
8. Epidemiología M. Incidencia y Gravedad de casos COVID-19 según antecedente de vacunación. 2023. p. 28 Informe Epidemiológico N° 85.
9. Moreno-Altamirano A, En M, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología.
10. Salgado-Barreira Á, Estany-Gestal A, Figueiras A. Efecto del nivel socioeconómico sobre la mortalidad en áreas urbanas: revisión crítica y sistemática. *Cad Saude Publica*. 2014 Aug;30(8):1609–21.
11. Mortalidad - OpenVAERS [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://openvaers.com/covid-data/mortality>
12. VAERS - Report an Adverse Event [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://vaers.hhs.gov/reportevent.html>
13. Informe Semanal defunciones 2022 - SAS® Visual Analytics [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from:

https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/?reportUri=%2Freports%2Freports%2F48107a00-a194-482d-b665-38e68a78c7cc§ionIndex=0&sso_guest=true&reportViewOnly=true&reportContextBar=false&sas-welcome=false

14. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Tablero de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19).

15. DeSilva MB, Mitchell PK, Klein NP, Dixon BE, Tenforde MW, Thompson MG, et al. Protection of Two and Three mRNA Vaccine Doses Against Severe Outcomes Among Adults Hospitalized With COVID-19—VISION Network, August 2021 to March 2022. *J Infect Dis*. 2023 Apr 18;227(8):961–9.

16. 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 Netw Open* [Internet]. 2022 Oct 27 [cited 2023 Jun 24];5(10):E2238871. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36301541/>

17. DeSilva MB, Mitchell PK, Klein NP, Dixon BE, Tenforde MW, Thompson MG, et al. Protection of Two and Three mRNA Vaccine Doses Against Severe Outcomes Among Adults Hospitalized With COVID-19-VISION Network, August 2021 to March 2022. *J Infect Dis* [Internet]. 2023 Apr 18 [cited 2023 Jun 20];227(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36415904/>

18. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet* [Internet]. 2021 May 15 [cited 2023 Jun 23];397(10287):1819–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621009478>

19. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, Mulholland RH, Azcoaga-Lorenzo A, Amele S, et al. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 25];9(12):1439–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260021003805>

20. Bedston S, Almaghrabi F, Patterson L, Agrawal U, Woolford L, Anand SN, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes after autumn 2022 COVID-19 booster vaccinations: a pooled analysis of national prospective cohort studies involving 7.4 million adults in England, Northern Ireland, Scotland and Wales. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024 Feb;37:100816.

21. Pinzón JED. Efecto de la aplicación de vacunas contra COVID-19 sobre la nueva incidencia de los índices de mortalidad por SARS-COV-2 en Colombia. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* [Internet]. 2021 Jul 16 [cited 2023 Jun

- 27];30:51–5. Available from: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1231/1618>
22. 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. *J Intern Med* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Jun 11];292(2):377. Available from: [/pmc/articles/PMC9348159/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599903/)
23. 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* [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2023 Jun 23];326(20):2043–54. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786039>
24. Finazzi S, Perego M, Tricella G, Poole D, Ranieri VM, Rizzo C, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals requiring ventilatory support for severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jun 25];49(2):248–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06952-2>
25. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, Mulholland RH, Azcoaga-Lorenzo A, Amele S, et al. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2·57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Apr 6];9(12):1439–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599903/>
26. Desai A, Desai P, Mehta J, Sachora W, Bharti N, Patel T, et al. Measuring the impact of a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (recombinant) coronavirus vaccine on hospital stay, ICU requirement, and mortality outcome in a tertiary care centre. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 26];113:282–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688949/>
27. Leveau CM, Velázquez GA, Leveau CM, Velázquez GA. COVID-19 y adultos mayores: comparación espaciotemporal entre mortalidad y vacunación en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 27];38(4):601–7. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000400601&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Benbassat J, Froom P, Shimoni Z. COVID-19 vaccination is associated with reduced non-COVID in-hospital mortality. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2022 Nov;164:107326. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743522003760>
29. Nogueira Costa1 P, Oliveira Pereira1 J, Higon Cañigral2 A, Martínez Quintana2 E, Miguel Sanchez-Nieto2 J, Bayoumy Delis2 P, et al. Vaccination status and outcomes in critical COVID-19 patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2024 Feb 27;e20230116.

30. Lombardi A, Villa S, Colaneri M, Scaglione G, Bai F, Varisco B, et al. Clinical characteristics and outcomes of vaccinated patients hospitalised with SARS-CoV-2 breakthrough infection: Multi-IPV, a multicentre study in Northern Italy. *J Infect Public Health*. 2024 Mar;17(3):467–73.
31. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Ordinario N° 1245: Dotación Camas País, Chile . 2022.

ANEXOS

Anexo n°1: Operacionalización de Variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	DIMENSION
VACUNACIÓN	Inmunización contra Covid19	Independiente Dicotómica	Si/No
TIPO DE VACUNA	De acuerdo al mecanismo de acción y al laboratorio que la fábrica.	Cualitativa Nominal	Pfizer- BioNTech Sinovac Oxford- AstraZeneca CanSino Sputnik V Moderna
DOSIS DE VACUNA	Cantidad de dosis administrada a cada usuario	Cuantitativa Discreta	1,2,
MORTALIDAD	Estado al egreso del usuario. Informado en IEEH.	Dependiente Dicotómica	Fallecido SI/NO
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	Días transcurridos entre el ingreso y la salida del recinto hospitalario.	Cuantitativa Discreta	Días
EDAD	Años que posee el usuario egresado	Cuantitativa Discreta	Años
SEXO	Sexo del usuario	Dicotómica	Masculino Femenino
COMUNA	Comuna de residencia del usuario	Cualitativa Nominal	Nombres de las comunas.
PREVISIÓN	Previsión de salud del usuario	Cualitativa Nominal	Fonasa Isapre Capredena Particular

COMORBILIDADES	Patologías concomitantes del usuario.	Cualitativa Nominal	Diagnósticos médicos.	Fuente: Elaboración propia.
-----------------------	---------------------------------------------	------------------------	--------------------------	----------------------------------------

Anexo n°2: Descripción del equipo de investigación y cumplimiento de roles y funciones:

NOMBRE			INSTITUCIÓN			PROFESIÓN	CARGO EN EL PROYECTO	Funciones	
Dra. Teresa Castillo	Balboa		Universidad Frontera	De	La	Kinesióloga	Tutor	Guía de Tesis	
Lorens Carrasco	Sandoval		Universidad Frontera	De	La	Enfermera	Alumna	Elaboración	del Proyecto.

Anexo N°3: Análisis revisión sistemática.

ID	Título	Propósito	Variable Primaria	Variable Secundaria	Sujetos: número	Diseño estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Análisis de la Calidad de la evidencia	Instrumento de evaluación de calidad
1	Grasselli, Giacomo. Asociación de vacunas contra el Covid-19 con ingresos en unidades de cuidados intensivos. JAMA network. 2022. Italia	Evaluar si la vacunación contra el Covid-19 se asocia con la prevención de ingreso en la UCI por neumonía.	Inmunización contra Covid-19	Ingreso a la UCI por neumonía	10.107.674	Cohorte Retrospectivo	Evaluamos las diferencias en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la muerte hospitalaria y la duración de la estancia entre los pacientes vacunados (2 o 3 dosis de vacuna de ARNm) versus los no vacunados de ≥18 años hospitalizados durante ≥24 horas con una enfermedad similar a la COVID-19, y prueba molecular positiva del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Calculamos los odds ratios (OR) para el ingreso y la muerte en la UCI y los cocientes de riesgo de subdistribución (SHR) para el tiempo hasta el alta hospitalaria ajustados por edad, región geográfica, tiempo calendario y circulación local del virus.	Vacunados: TIR no ajustada de 0,15 (IC del 95%, 0,13 - 0,17), P < 0,001. No vacunados: TIR más baja (0,03; IC del 95% 0,03-0,04; P < 0,001)	Tanto las vacunas de ARNm como las otras se asociaron con una reducción significativa del riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria aguda grave relacionada con Covid-19 que requiere ingreso a la UCI.	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
2	De Silva, Malini Protección de dos o tres dosis de vacunas de ARNm contra resultados graves entre adultos hospitalizados con Covid-19. The Journal of Infectious Diseases. 2022. USA	Evaluar impacto de la vacunación contra la enfermedad por Covid-19 entre adultos hospitalizados por covid-19	Inmunización contra Covid-19	Gravedad de adultos hospitalizados	27.149	Cohorte Retrospectivo	Cohorte de pacientes mayor a 18 años, hospitalizados entre los 8 centros de investigación, con dgco positivo para Covid-19. El estado de vacunación contra Covid-19 fue documentado por registros de vacunación estatales, se incluyeron los vacunados > a 14 días después de la dosis 2.	27.149 hospitalizaciones positivas para SARS-CoV-2. Durante los periodos predominantes de Delta y Omicron, la protección contra el ingreso en la UCI fue más fuerte entre los vacunados con 3 dosis en comparación con los pacientes no vacunados (OR Delta, 0,52 [IC 95 %, 0,28-0,96]; OR Omicron, 0,69 [IC 95 %, .54-.87]). Durante ambos periodos, el riesgo de muerte hospitalaria fue menor entre los pacientes vacunados en comparación con los no vacunados, pero los OR se superpusieron entre los estratos de vacunación. Observamos SHR > 1 en todos los estratos de vacunación en ambos periodos, lo que indica un alta más rápida para los	La vacunación contra COVID-19 se asoció con tasas más bajas de ingreso en la UCI y muerte hospitalaria en los periodos Delta y Omicron en comparación con no estar vacunado.	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
3	Myers, Laura. Los adultos hospitalizados con un brote de Covid-19 tienen una mortalidad mas baja que los adultos no vacunados. Journal of Internal Medicine. 2022. USA	Evaluar la mortalidad hospitalaria de pacientes con COVID-19 por estado de vacunación utilizando un estudio de cohorte retrospectivo.	Inmunización contra Covid-19	Mortalidad Hospitalaria	7.305	Cohorte Retrospectivo	Se generaron puntajes de propensión para recibir la vacunación completa en adultos que requieren oxígeno suplementario hospitalizados en Kaiser Permanente del Norte de California (del 1 de abril de 2021 al 30 de noviembre de 2021) con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa por coronavirus 2 positivas para el síndrome respiratorio agudo severo. Se realizó una combinación óptima de pacientes completamente vacunados/no vacunados comparando la mortalidad hospitalaria.	1463 (20,0 %) estaban completamente vacunados o habían recibido una dosis adicional más allá de los regímenes iniciales de vacunas de una o dos dosis, 138 (1,9 %) estaban parcialmente vacunados y 5704 (78,1%) no estaban vacunados. Los pacientes completamente vacunados eran mayores que los pacientes parcialmente vacunados o no vacunados (71,0, 63,0 y 54,0 años, respectivamente, p < 0,001) con mayor carga de comorbilidad (COPS2 33,0, 22,0 y 10,0, p < 0,001)	Los pacientes completamente vacunados tenían menos probabilidades de morir como pacientes hospitalizados en comparación con los no vacunados (9,0 % frente a 16,3 %, p < 0,0001)	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE

ID	Título	Propósito	Variable Primaria	Variable Secundaria	Sujetos: número	Diseño estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Análisis de la Calidad de la evidencia	Instrumento de evaluación de calidad
4	Tenforde, Mark. Asociación entre la vacunación con ARNm y la hospitalización por Covid-19 y la gravedad de la enfermedad. JAMA network. 2021. USA	Evaluar la asociación entre la vacunación con vacunas mRNA COVID-19—mRNA-1273 (Moderna) y BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)—y la hospitalización por COVID-19 y, entre pacientes hospitalizados con COVID-19, la asociación con progresión a estado crítico enfermedad.	nación contra Cov	Hospitalización por Covid-19	4.513	Casos y Controles	Se evaluaron asociaciones entre vacunación previa y hospitalización por COVID-19, en cuyo caso los pacientes fueron los hospitalizados por COVID-19 y los pacientes control fueron los hospitalizados por un diagnóstico alternativo; y la progresión de la enfermedad entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, en los que los casos y los controles eran pacientes con COVID-19 con y sin progresión a muerte o ventilación mecánica, respectivamente.	1983 fueron casos los pacientes con COVID-19 y 2530 fueron controles sin COVID-19. Los pacientes no vacunados representaron el 84,2 % (1669/1983) de las hospitalizaciones por COVID-19. La hospitalización por COVID-19 se asoció significativamente con una menor probabilidad de vacunación (casos, 15,8 %; controles, 54,8 %; OR ajustado, 0,15; IC del 95 %, 0,13-0,18), incluidos para SARS-CoV-2 Alfa secuenciado (8,7 % frente a 51,7 %; aOR, 0,10; IC del 95 %, 0,06-0,16) y variantes Delta (21,9 % frente a 61,8 %; aOR, 0,14; IC del 95 %, 0,10-0,21). Esta asociación fue más fuerte para los pacientes inmunocompetentes (11,2 % frente a 53,5 %; aOR, 0,10; IC del 95 %, 0,09-0,13) que para los pacientes inmunocomprometidos (40,1 % frente al 58,8 %; aOR, 0,49; IC del 95 %, 0,35-	La vacunación con una vacuna de ARNm COVID-19 fue significativamente menos probable entre los pacientes con hospitalización por COVID-19 y progresión de la enfermedad a muerte o ventilación mecánica. Estos hallazgos son consistentes con la reducción del riesgo entre las infecciones por avance de la vacuna en comparación con la ausencia de vacunación.	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
5	Grange, Zoe. Características y riesgo de muerte relacionada con COVID-19 en personas con todas las vacunas en Escocia. The Lancet. 2021. Escocia	Caracterizar muertes por COVID-19 posteriores a la vacunación.	nación contra Cov	Fallecidos por Covid	236	Descriptivo	Se calcularon las tasas de mortalidad estratificadas por edad por 10 000 años-persona en cada grupo vacunado para describir las diferencias en las tasas de mortalidad entre individuos no vacunados y totalmente vacunados en los grupos de edad de 18 a 64 años, 65 a 79 años y mayores de 80 años.	Los IC fueron muy amplios (hazard ratio ajustado 10,01; IC 95% 3,15–31,79). Los hombres también tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con COVID-19 que las mujeres (2;74; 1,49–5,01). Entre todos los casos, aquellas personas que fueron identificadas en el hospital tenían un riesgo mucho mayor de muerte que las personas que fueron identificadas en la comunidad (10;20; 7-17–14-51).	Las muertes relacionadas con COVID-19 fueron extremadamente poco comunes en aquellos que recibieron la vacuna completa con BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19. La mayoría de las personas que murieron después de dos dosis de la vacuna COVID-19 tenían más de 75 años y tenían múltiples comorbilidades. Estos resultados son similares al perfil de riesgo de mortalidad en individuos no vacunados con infección por COVID-19 y en individuos vacunados con una sola dosis.	En general cumple con la pauta utilizada, solo faltó mencionar los intentos por abordar posibles fuentes de los sesgos	STROBE
6	Haas, Eric. Impacto y eficacia de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra infecciones por SARS-CoV-2 y casos, hospitalizaciones y muertes por COVID-19 después de una campaña de vacunación nacional en Israel: un estudio observacional que utiliza datos de vigilancia nacional. The Lancet. 2021. Israel	Se estimó la efectividad en el mundo real de dos dosis de BNT162b2 contra una variedad de resultados de SARS-CoV-2 y se evaluó el impacto en la salud pública a nivel nacional luego de la introducción generalizada de la vacuna.	nación contra Cov	Efectividad de dosis de vacuna e impacto en la salud pública	6.538.911	Observacional	Se utilizaron datos de vigilancia nacional de los primeros 4 meses de la campaña nacional de vacunación para determinar los casos incidentes de infecciones y resultados por SARS-CoV-2 confirmados por laboratorio, así como la aceptación de la vacuna en residentes de Israel de 16 años o más. La eficacia de la vacuna frente a los resultados del SARS-CoV-2 (infección asintomática, infección sintomática y hospitalización relacionada con la COVID-19, hospitalización grave o crítica y muerte). Se calculó sobre la base de las tasas de incidencia en personas vacunadas por completo (definidas como	Las personas de 16 años o más representaron 154 648 (66,6 %) contagios, de los cuales 31 548 (20,4 %) fueron en el sector árabe, 24 280 (15,7 %) en el sector ultraortodoxo y 98 220 (63,9%) en el sector general judío (no ultraortodoxo). Durante el período de estudio, se produjeron 7694 hospitalizaciones por COVID-19, 14481 hospitalizaciones graves o críticas por COVID-19 y 1113 muertes por COVID-19 en personas de 16 años o más. Las estimaciones ajustadas de la efectividad de la vacuna fueron 91,5 % (90,7–92,2 %) contra la infección asintomática por SARS-CoV-2, 97,0 % (96,7–97,2 %) contra la COVID-19 sintomática, 97,2% (IC 95% 96,8–97,5%) contra	A medida que aumentó la cobertura de vacunación acumulada, el promedio móvil diario de 7 días de casos incidentes de infección por SARS-CoV-2 (por cada 100 000 personas) disminuyó notablemente en todos los grupos de edad. Se observaron disminuciones marcadas similares en todos los grupos de edad, correspondientes a una mayor cobertura de vacunación, en la incidencia de hospitalizaciones por COVID-19, hospitalizaciones graves o críticas y muertes	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
7	Finazzi, Stefano. Infecciones por avance del SARS-CoV-2 en individuos vacunados que requirieron soporte ventilatorio por insuficiencia respiratoria aguda grave. Springer Nature. 2023. Italia	Demostrar que cuando se considera edad y comorbilidades, las vacunas son efectivas para prevenir muertes en pacientes que requieren ingreso en la UCI por una infección avanzada.	nación contra Cov	No Vacunados	916	Observacional	Se recogieron las puntuaciones de la evaluación de fallos (SOFA). Los pacientes se clasificaron como "vacunados" (dos dosis de vacunas de ARNm o vacuna de dosis única) y "no vacunados" (una dosis de vacunas de ARNm o ninguna dosis). La mortalidad hospitalaria se ajustó mediante un modelo de regresión logística multivariado que incluyó edad, comorbilidades, condiciones clínicas al ingreso en la UCI, estado de vacunación, período de ingreso en la UCI (1 de junio de 2021-31 de	La mortalidad hospitalaria bruta y el riesgo de muerte en los vacunados fueron mayores que en los no vacunados [54,7 % frente a 41,3 %, p<0,001; OR 1,72 (IC 95%: 1,28-2,30); p<0,001, respectivamente]. Después de ajustar por covariables, el riesgo de muerte en pacientes vacunados fue menor que en pacientes no vacunados [OR 0,66 (IC 95%: 0,44–0,98); p=0,04]. Ni el año de ingreso ni su interacción con el estado de vacunación fueron estadísticamente significativos	Se confirma la efectividad de la vacunación para reducir el riesgo de muerte también en pacientes de la UCI con infección recurrente.	En general cumple con la pauta utilizada, solo faltó más detalles en la selección de la muestra y los esfuerzos por abordar los posibles sesgos.	STROBE

ID	Título	Propósito	Variante Primaria	Variante Secundaria	Sujetos: número	Diseño estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Análisis de la Calidad de la evidencia	Instrumento de evaluación de calidad
8	Agrawal, Utkarsh. Admisiones hospitalarias y muertes por COVID-19 después de las vacunas BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 en 2.57 millones de personas en Escocia (EAVE II): un estudio de cohorte prospectivo. The Lancet. 2021. Escocia	Estimar la frecuencia de hospitalización o muerte por COVID-19 en personas que recibieron al menos una dosis de vacuna y caracterizar a estas personas.	o muerte por Cov	Vacunacion Covid-19	2.572.008	Cohorte Prospectivo	Se hizo un seguimiento de las personas desde que recibieron su primera dosis de las vacunas contra la COVID-19 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) hasta la admisión al hospital por COVID-19, la muerte o el final del período de estudio el 18 de abril de 2021.	Entre el 8 de diciembre de 2020 y el 18 de abril de 2021, 2 572 008 personas recibieron su primera dosis de vacuna: 841 090 (32,7 %) recibieron BNT162b2 y 1 730 918 (67,3 %) recibieron ChAdOx1. 1196 (<0-1%) personas ingresaron en el hospital o fallecieron a causa de la enfermedad de COVID-19 (883 hospitalizados, de los cuales 228 fallecieron y 313 fallecieron a causa de COVID-19 sin hospitalización) 14 días o más después de su primera vacuna dosis. Estos resultados graves de COVID-19 se asociaron con una edad más avanzada (≥80 años frente a 18-64 años RR ajustado 4,75, IC del 95 % 3,85-5,87), comorbilidades (cinco o más comorbilidades 569 pacientes se inscribieron en el estudio, según los criterios de elegibilidad descritos anteriormente. Hubo 347 hombres y 222 mujeres, con una edad media de 55,55 ± 15,769 años, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo. Entre los pacientes vacunados, la media ± DE de edad fue de 61,70 ± 15,7 años, mientras que para el grupo de no vacunados fue de 53,59 ± 12,1 años, dando una diferencia estadísticamente significativa. Ciento sesenta y nueve pacientes no tenían comorbilidad crónica. Por otro lado, 476 pacientes presentaron una o más comorbilidades (diabetes 26,2%, hipertensión 37,6%, CI 6,5%, enfermedades tiroideas 4,6%).	La evaluación nacional del lanzamiento masivo de la primera dosis de vacunación en Escocia encontraron un pequeño riesgo de hospitalización o muerte debido a la enfermedad de COVID-19 14 días o más días después de la primera dosis de la vacuna, con personas mayores, aquellas con mayor número, de condiciones a largo plazo, personas ingresadas en el hospital en las últimas semanas antes de su vacunación, personas en ocupaciones de alto riesgo, residentes en hogares de ancianos, personas de entornos desfavorecidos, hombres y ex fumadores	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
9	Desai, Anuja. Medición del impacto de una dosis única de la vacuna contra el coronavirus ChAdOx1 nCoV-19 (recombinante) en la estancia hospitalaria, la necesidad de UCI y el resultado de mortalidad en un centro de atención terciaria. International Journal of Infectious Diseases. 2021. India	Evaluar comparativamente el requisito de UCI, la duración de la estancia y la mortalidad entre pacientes hospitalizados con COVID-19 vacunados y no vacunados con una dosis única.	nacion contra Cov	Ingreso a UCI, Estancia, Mortalidad.	569	Observacional Retrospectivo	Basado en el análisis de datos clínicos secundarios de pacientes ingresados en un centro de atención terciario de COVID (CCC) del 1 de abril al 30 de junio de 2021 en el oeste de India. Los sujetos se clasificaron en dos cohortes según su estado de vacunación contra ChAdOx1 nCoV-19	569 pacientes se inscribieron en el estudio, según los criterios de elegibilidad descritos anteriormente. Hubo 347 hombres y 222 mujeres, con una edad media de 55,55 ± 15,769 años, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo. Entre los pacientes vacunados, la media ± DE de edad fue de 61,70 ± 15,7 años, mientras que para el grupo de no vacunados fue de 53,59 ± 12,1 años, dando una diferencia estadísticamente significativa. Ciento sesenta y nueve pacientes no tenían comorbilidad crónica. Por otro lado, 476 pacientes presentaron una o más comorbilidades (diabetes 26,2%, hipertensión 37,6%, CI 6,5%, enfermedades tiroideas 4,6%).	con mayor riesgo. Por el contrario, la Se demostró que una dosis única de la vacuna contra el coronavirus ChAdOx1 nCoV-19 (recombinante) es altamente eficaz, con un papel fundamental en la reducción de la estancia en la UCI, el uso de ventiladores y la mortalidad, incluso en el pico de la pandemia de COVID-19. La vacunación segura es una medida eficaz y necesaria para frenar la propagación de la variante Delta o cualquier otra variante de COVID-19. En países como India, la implementación temprana y completa de programas de vacunación masiva es la clave del éxito en el manejo de la pandemia de COVID-19. Nuestros resultados son una indicación alentadora	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
10	Díaz, Jorge . Efecto de la aplicación de vacunas contra COVID-19 sobre la nueva incidencia de los índices de mortalidad por Sars -Cov-2 en Colombia.Repertorio de Medicina y Cirugía. 2021. Colombia	Mostrar si hay alguna correlación de los fallecidos por COVID-19 y la vacunación contra el SARS-COV-2	nacion contra Cov	Fallecidos por Covid	550	Experimental	Se desarrolla por metodo experimental, estableciendo relacion causa y efecto, considerado las poblaciones publicadas por el Minsal entre el 17 de febrero y el 27 de mayo.	Se describe en ella una semejanza en la tendencia de las líneas de fallecidos (azul) y la vacunación (naranja). Es decir, mientras aumenta el número de fallecidos en el tiempo, también aumenta el número de vacunas.	del poder y la promesa de las vacunas se aplica el p-valor de las pruebas, para las variables fallecidos y vacunación contra COVID-19 que es de 0,000, siendo menor de α=0,1, de esta manera se acepta Ha, es decir la prueba de correlación de Pearson nos indica que existe relación entre el número de	Sin observaciones, salvo el numero de la muestra con la que trabajo.	STROBE
11	Leveau, Carlos. COVID-19 y adultos mayores: comparación espaciotemporal entre mortalidad y vacunación en la provincia de Buenos Aires. Scielo. 2021. Argentina	Analizar las variaciones espaciotemporales de la mortalidad por COVID-19 en adultos mayores y de la vacunación contra la COVID-19 en esta población.	nacion contra Cov	Fallecidos por Covid	134	Ecológico	Las muertes fueron analizadas considerando cuatro grupos etarios: 0-49, 50-59, 60-69, y 70 a más años. Las aplicaciones de vacunas fueron analizadas sin distinción del tipo de vacuna, y luego comparando las tres vacunas aplicadas en la provincia hasta el 30 de junio de 2021.	Bajo el modelo multinomial pueden considerarse dos grupos con relación a la mortalidad de población de 70 a más años: primero, cinco conglomerados con participación relativa mayor a la esperada de muertes entre enero y abril. Dos se localizaron en el Gran Buenos Aires (GBA), mientras que los tres restantes lo hicieron mayoritariamente en el interior de la provincia. Segundo, cinco conglomerados con participación relativa menor a la esperada de muertes, entre fines de abril-mayo y el 30 de junio de 2021, localizados en GBA	Aumento de la vacunación con primeras dosis de Sputnik V en población de 70 a más años en zonas del GBA que posteriormente registraron mayor disminución de la mortalidad en este grupo etario. El rango de días entre la emergencia de estos conglomerados de vacunación y mortalidad es superior a los 28 días transcurridos luego de la aplicación de la primera dosis de Sputnik V y donde el 96,9% de las personas vacunadas desarrolla anticuerpos IgG específicos de antígeno y el 91,67% de las personas produce anticuerpos neutralizantes	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE

ID	Título	Propósito	Variable Primaria	Variable Secundaria	Sujetos: número	Diseño estudio	Métodos	Resultados	Conclusiones	Análisis de la Calidad de la evidencia	Instrumento de evaluación de calidad
12	Benbassat, Jochanan. La vacunación contra la COVID-19 se asocia con una reducción de la mortalidad hospitalaria no relacionada con la COVID. <i>Eisevier. 2022. Israel</i>	Examinar la asociación entre la vacunación contra la COVID-19 y la mortalidad no relacionada con la COVID-19	Mortalidad Hospitalaria	Vacunados por Covid	8.399	Cohorte Retrospectivo	Analizamos retrospectivamente una cohorte de los 8399 adultos hospitalizados entre enero y octubre de 2021 en los departamentos de medicina interna del hospital Laniado, un hospital regional israelí de 400 camas. De ellos, 704 (8,4%) fueron admitidos por COVID-19 (principalmente delta). De los 7695 restantes, el 62,9% (n = 4839) habían sido vacunados antes de la hospitalización y el 37,1% (n = 2856) no.	El análisis bivariable indicó que la albúmina sérica baja, el VCM alto, la fosfatasa alcalina sérica elevada, la transaminasa glutámico oxaloacética (SGOT) y la lactato deshidrogenasa (LDH) se asociaron con el estado de no vacunación. El análisis de regresión indicó que el sodio sérico, la edad, la creatinina sérica y la vacunación contra la COVID-19 se asociaron de forma independiente con la mortalidad hospitalaria no relacionada con la COVID. Las tasas de mortalidad no relacionadas con COVID-19 fueron del 7,8 % (223/2856) en pacientes no vacunados y del 4,1 % (196/4839) en vacunados. La razón de probabilidad para muertes intrahospitalarias de pacientes no vacunados fue 2,01 (1,65-2,44) (sin ajustar) y 1,62 (1,29-2,03) después de ajustar por las variables independientes.	vacunación contra la COVID-19 redujo las tasas de mortalidad hospitalaria no relacionada con la COVID-19 después del ajuste por edad y estado de salud de la población de estudio. Este hallazgo destaca el "efecto adherente saludable", por el cual la adherencia a la vacunación puede ser un marcador sustituto independiente de un comportamiento saludable, y sugiere que la efectividad informada de la vacunación contra la COVID-19 puede haber sido exagerada.	Sin observaciones de acuerdo a la pauta utilizada	STROBE
	Síntesis	La literatura consultada se asocia principalmente a la relación entre las vacunas contra el Covid-19 y los hospitalizados y mortalidad. Varios estudios apuntan a la reducción del riesgo de la mortalidad en los usuarios inoculados otros por su parte no encontraron diferencias significativas en la mortalidad. Otros también se asocian menos estancias hospitalarias producto de la vacuna.	Las principales variables primarias son Vacunación Covid-19.	La principal variable secundaria es mortalidad por Covid-19 y hospitalización por Covid-19	Los participantes varían desde muestras a estudios poblacionales. Siendo el menor de 134 y el mayor de 10107674	5 estudios de cohorte retrospectivo, 1 prospectivo, 3 observacionales, 1 descriptivo, 1 caso y control y 1 ecológico	Los métodos fueron el estudio de bases de datos de mortalidad principalmente y su comparación con presentar o no la vacunación. La mayoría utilizó las bases de datos disponibles desde los ministerios de salud de cada país y los registros de inmunización.	Los análisis de la revisión crítica muestra para la mayoría de los estudios mortalidad bruta y riesgo de muerte menor que en pacientes vacunados a través del OR. También se observan altas tasas de mortalidad asociadas a los grupos de estudios no vacunados. También se observan dos artículos con resultados donde la tendencia de mortalidad aumenta en el tiempo a medida que aumenta la inmunización en la muestra. También hay más asociación 14 días o más después de su primera vacuna dosis. Estos resultados graves de COVID-19 se asociaron con una edad más avanzada (>80 años frente a 18-64 años RR ajustado 4,75, IC del 95 % 3,85-5,87.	La mayoría de los artículos seleccionados asocian la vacunación como un factor protector para disminuir las tasas de mortalidad y los ingresos a unidades de pacientes críticos. A su vez hay artículos con el valor de P en las variables de fallecidos y vacunación, demostrando correlación entre el número de fallecidos y vacunación contra el Covid-19. En Escocia un estudio poblacional asocia mayor ingreso a hospitalización y fallecimiento con covid-19 en los vacunados, cuando la población es adulta mayor y con más comorbilidades.		

Anexo N°4: Vacunas disponibles en Chile.

FUNCIONAMIENTO	VACUNA (LABORATORIO)	ESQUEMA DE VACUNACIÓN	EDAD DE ADMINISTRACIÓN
ARNM (MENSAJERO)	Pfizer-BioNTech (pediátrica)	2 dosis: 0-28 días	5 a 11 años
	Pfizer-BioNTech (adulto)	2 dosis: 0-28 días	Desde los 12 años
	Pfizer-BioNTech (bivalente)	Solo usada como dosis de refuerzo	Desde los 12 años
VIRUS INACTIVADO	Sinovac	2 dosis: 0-28 días	Desde los 3 años
VECTOR VIRAL (ADENOVIRUS DE CHIMPANCÉ)	AstraZeneca	2 dosis: 0-28 días	Hombres: desde los 45 años Mujeres: desde los 55 años
VECTOR VIRAL (ADENOVIRUS HUMANO TIPO 5)	CanSino	1 dosis	18 a 60 años
VECTOR VIRAL (ADENOVIRUS HUMANO TIPO 26)	Janssen	1 dosis	Desde los 18 años
VECTOR VIRAL (ADENOVIRUS HUMANO TIPO 26 Y 5)	Sputnik-V	2 dosis: 0-21 días	Desde los 18 años
ARNM (MENSAJERO)	Moderna Biotech	2 dosis: 0-28 días	Esquema primario: desde los 12 años Dosis de refuerzo: desde los 18 años
	Moderna Biotech (bivalente)	Solo usada como dosis de refuerzo	Desde los 18 años

Fuente: Minsal – Vacunación.

Anexo N°5: Carta gantt

Objetivo Especifico/Etapas	Actividad	AÑO 2023/ 2024										
		Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
<p>1. Presentación al comité de ética</p> <p>2. Recepción de bases de datos.</p> <p>3. Identificar los antecedentes de inmunización contra SARS-CoV-2 de usuarios egresados por fallecimiento de la unidad de paciente crítico con diagnóstico de Covid-19.</p> <p>4. Identificar los antecedentes de inmunización contra SARS-CoV-2 de usuarios egresados por fallecimiento de la unidad de paciente crítico con diagnóstico de Covid-19.</p>	Preparación de material solicitado.	X										
	Aprobación de comité y recepción de base de datos.		X									
	2. Familiarización con la base de datos. (enumeración de variables)		X	X								
	4.Descripción de las variables seleccionadas.			X	X							
	1. Revisión de variables asociadas a inmunización, cantidad de dosis, tipos de vacuna.				X	X						
	2. Caracterizar los usuarios de la base de datos en relación al esquema de inmunización						X					
	3.Describir porcentajes de inmunizados, no inmunizados y tipos de dosis administradas.						X					

4. Determinar la mortalidad por COVID-19 de los pacientes egresados de la unidad de paciente crítico (UPC) del Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente.	1. Clasificación de Variable mortalidad (si - no)						X							
	2. Descripción de mortalidad porcentajes y características de la población fallecida. (edad, sexo, comuna)						X							
	3. Cálculo de letalidad y tasas de mortalidad de la población en trabajo.						X							
	5. Establecer la asociación entre vacunación y mortalidad de los egresados de la UPC.	1. Revisión de variables a considerar.						X	X					
		2. Asesoría de docente para aplicación de modelo estadístico.						X	X					
		3. Evaluación e interpretación de resultados.						X	X					
	6. Analizar las diferencias de mortalidad de acuerdo al esquema de vacunación administrado a los usuarios, clasificando por tipo de vacuna y dosis administradas.	1. Revisión de la mortalidad y la variable vacunación.						X	X					
		2. Análisis de la variable exposición y sus resultados.						X	X					
	7. Redacción de resultados								X					
	8. Elaboración de la discusión y conclusiones									X	X			
9. Entrega de documento final de tesis											X			
10. Examen para obtención de grado de Magíster													X	

Fuente: Elaboración propia.

Anexo N°4: Aspectos presupuestarios del proyecto.

ITEM	DETALLE	PRESUPUESTO
<i>a. Honorarios</i>	No se requiere	
<i>b. Equipos</i>	No se requiere	
<i>c. Software</i>	Stata	Licencia otorgada por la institución.
<i>d. Material Fungible</i>	Material de escritorio e impresión por 12 meses.	\$100.000
<i>e. Pasajes</i>	No aplica	
<i>f. Viáticos</i>	No aplica	
<i>g. Infraestructura</i>	No aplica	
<i>h. Gastos Generales del Proyecto</i>	-----	
TOTAL		\$100.000

Fuente: MEC- UFRO