

# Uso de Paxlovid en Pacientes Primovacunados Frente a COVID-19

## Artículo Original

Abelardo Claudio Fernández-Chávez<sup>1</sup>, Guillermo Yovani Ordoñez-León<sup>2</sup>, María Ysabel Mendoza-Gómez<sup>1</sup>, Marco Antonio Espinel-Ruiz<sup>1</sup>, Carmen Palomar-Fernández<sup>3</sup> y Jesús María Aranaz-Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Medicina Preventiva

<sup>2</sup> Hospital Universitario Gregorio Marañón. Servicio de Medicina Preventiva

<sup>3</sup> Hospital Universitario Ramón y Cajal. Servicio de Farmacia Hospitalaria

Fecha de recepción del manuscrito: 07/Abril/2024

Fecha de aceptación del manuscrito: 17/Junio/2024

Fecha de publicación: 01/Septiembre/2024

DOI: 10.5281/zenodo.14014968

Creative Commons: Esta obra está bajo un a Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

**Resumen—Introducción:** En marzo de 2022, las autoridades sanitarias españolas autorizaron el uso de Paxlovid® (Nirmatrelvir, Ritonavir) indicado preferentemente en pacientes con inmunosupresión, edad avanzada o sin vacunación previa. Objetivo: comparar las características clínico-epidemiológicas entre pacientes primovacunados y no primovacunados frente a la COVID-19, que recibieron Paxlovid en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. **Pacientes y métodos:** Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años que recibieron Paxlovid del 13 de abril al 31 de agosto de 2022. Se definió como primovacunados a los pacientes que habían recibido al menos 3 dosis de vacuna COVID-19. Se comparó la distribución de las características clínico-epidemiológicas mediante un análisis bivariante entre los pacientes primovacunados y no primovacunados frente a la COVID-19. Se utilizó como medida de asociación la Odds Ratio (OR) con un nivel de confianza del 95%. **Resultados:** Recibieron Paxlovid 107 pacientes, 82 primovacunados y 25 no-primovacunados. Los primovacunados tuvieron mayor edad (74,9 vs 55,9; p 0,016). Hubo predominio femenino entre los no-primovacunados (80%, p 0,06). Los pacientes no-primovacunados tuvieron más hospitalizaciones previas por COVID-19 (24% vs 3,66% p 0,067). Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron las neoplasias (>43%). Las condiciones patológicas de riesgo de enfermar gravemente de COVID-19 fueron similares entre los primovacunados y no primovacunados. La evolución a los 30 días de la administración de Paxlovid, fue más desfavorable entre los no-primovacunados, hubo un fallecido, un ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 2 hospitalizaciones posteriores. **Conclusión:** Los no-primovacunados que recibieron Paxlovid fueron más jóvenes, tuvieron más hospitalizaciones previas y peor evolución. **Rev Med Clin 2024;8(3):e01092408015**

**Palabras clave—**Inmunosupresión, Vacuna COVID-19, Nirmatrelvir, Ritonavir

### Abstract—Use of Paxlovid in Patients Primary Vaccinated Against COVID-19

**Introduction:** In March 2022, Spanish health authorities authorized the use of Paxlovid® (Nirmatrelvir, Ritonavir), primarily indicated for patients with immunosuppression, advanced age, or no prior vaccination. Objective: To compare the clinical and epidemiological characteristics between primovaccinated and non-primovaccinated patients with COVID-19 who received Paxlovid at the Ramón y Cajal University Hospital. **Patients and methods:** Patients over 18 years old who received Paxlovid between April 13 and August 31, 2022, were selected. Primovaccinated patients were defined as those who had received at least 3 doses of the COVID-19 vaccine. The distribution of clinical and epidemiological characteristics was compared using bivariate analysis between primovaccinated and non-primovaccinated patients with COVID-19. The Odds Ratio (OR) was used as a measure of association with a 95% confidence level. **Results:** A total of 107 patients received Paxlovid, including 82 primovaccinated and 25 non-primovaccinated individuals. Primovaccinated patients were older (74.9 vs. 55.9; p 0.016). There was a female predominance among non-primovaccinated patients (80%, p 0.06). Non-primovaccinated patients had more previous hospitalizations due to COVID-19 (24% vs. 3.66%; p 0.067). The most frequent pathological antecedents were neoplasms (>43%). Pathological conditions associated with a high risk of severe COVID-19 were similar between primovaccinated and non-primovaccinated patients. Thirty-day outcomes following Paxlovid administration were worse among non-primovaccinated patients, with one death, one ICU admission, and two subsequent hospitalizations. **Conclusion:** Non-primovaccinated patients who received Paxlovid were younger, had more previous hospitalizations, and had worse outcomes. **Rev Med Clin 2024;8(3):e01092408015**

**Keywords—**Immunosuppression, COVID-19 vaccine, Nirmatrelvir, Ritonavir

## INTRODUCCIÓN

Desde el mes de marzo de 2022, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2.<sup>1,2</sup> En el caso de Paxlovid® (Ritonavir, Nirmatrelvir), debido al perfil de interacciones y advertencias especiales de uso, se requiere una validación farmacéutica previa a su dispensación.

Paxlovid se utiliza en el tratamiento temprano y ambulatorio de la COVID-19 en pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad a formas graves que requieran hospitalización y/o aumenten el riesgo de mortalidad.<sup>1</sup>

El mecanismo de acción de Paxlovid, busca evitar la replicación del virus en el organismo. Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa 3CL del SARS-CoV-2 y el Ritonavir es un inhibidor del citocromo P450 3<sup>a</sup> (CYP3A), que permite al nirmatrelvir tener un efecto antiviral más prolongado.

La eficacia de Paxlovid, se ha demostrado a través de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 2.246 adultos no vacunados y sin infección previa (3). Sin embargo, existen revisiones sistemáticas no concluyentes sobre su eficacia, algunas de las cuales cuestionan su capacidad para reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas y de ingreso hospitalario o muerte.<sup>4</sup> Por otro lado, hay pocos estudios realizados en vida real, que objetivan la efectividad de Paxlovid en la reducción del riesgo de progresión a COVID-19 severo o muerte.<sup>5</sup>

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), las indicaciones para el inicio de tratamiento con Paxlovid son las siguientes:<sup>1</sup>

- Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo de enfermar gravemente de COVID-19 independiente del estado vacunal.<sup>6</sup> Este tipo de pacientes podría tener menor respuesta vacunal.<sup>7</sup>
- No vacunados >80 años
- No vacunados mayores de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión de COVID-19 (enfermedad renal crónica, hepática crónica, neurológica crónica, cardiovasculares, pulmonares crónicas, diabetes con afectación diana, obesidad).

Justificamos el siguiente trabajo, porque no existen suficientes estudios que describan y analicen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que reciben Paxlovid.

**Datos de contacto:** Guillermo Yovani Ordoñez-León, Servicio de Medicina Preventiva de Hospital Universitario Ramón y Cajal., Tel: (+34) 46 9635 2424, guillermo.ordonez@salud.madrid.org

Los objetivos del presente estudio fueron: describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibieron Paxlovid en un Hospital de Tercer Nivel, en función a la primovacunación frente a la COVID-19.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo transversal. El periodo de estudio fue entre el 13 de abril al 31 de agosto de 2022.

La población de estudio incluyó a pacientes mayores de 18 años, con clínica de COVID-19 leve, con test de antígeno positivo para COVID-19, tratados con Paxlovid.

Definimos como primovacunado al paciente que ha recibido al menos 3 dosis de vacuna COVID-19.

Consideramos que los pacientes con condiciones de alto riesgo de enfermar gravemente de COVID-19 son: pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, o de trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes en tratamiento sustitutivo renal, pacientes con enfermedad oncológica con quimioterapia mielotóxica o con enfermedad oncohematológica con neutropenia o linfopenia, pacientes con diagnóstico de VIH con CD4 <200, pacientes con fibrosis quística y pacientes con tratamiento inmunosupresor.

El circuito para la prescripción de Paxlovid del Hospital Ramón y Cajal incluía a los servicios con consultas médicas ambulatorias, que detectaban pacientes con síntomas leves de COVID-19 que no requerían hospitalización, pero con factores de riesgo de progresión de la enfermedad. Para la confirmación de la enfermedad se derivaba al servicio de Medicina Preventiva para la realización de test de antígeno, que, si era positivo, el médico tratante procedía a la prescripción y verificación farmacéutica de ausencia de contraindicaciones.

### Fuentes de información y variables

Historias clínicas electrónicas. A partir de los números de historia clínica (NHC) de los pacientes que tuvieron un resultado positivo en el test de antígenos, se recogieron las variables: sexo, fecha de nacimiento, antecedentes patológicos, hospitalización previa por COVID-19, fecha de prescripción de Paxlovid y servicio prescriptor.

Base de datos de registros de vacunas del Sistema de Información de Salud Pública (SISPAL) de la Comunidad de Madrid, de la cual se obtenían los siguientes datos: número de dosis recibida, fecha de administración de las dosis, marca comercial de las vacunas COVID-19 que fueron administradas a los pacientes que acudían al servicio de Medicina Preventiva. Las vacunas administradas fueron del tipo ARNm, Pfizer o Moderna.

### Análisis estadístico

*Análisis descriptivo:* Se estimó la distribución de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que recibieron Paxlovid: sexo, edad, condición patológica de riesgo de enfermar de COVID-19, primovacunación frente a

	No primovacunados n=25 (%)	Primovacunados n=82 (%)	OR	IC95 %	Sig.
<b>Edad</b>	55.9 (RI 19.41-91.41)	74.9 (RI 41.37-93.86)	-	-	*0.016
<b>Género</b>			2.693	0.946-7.598	0.094
<i>Hombre</i>	5 (20)	33 (40)			
<i>Mujer</i>	20 (80)	49 (60)			
<b>Condición alto riesgo COVID-19</b>	17 (68)	56 (68.3)	1.013	0.396-2.395	0.978
<b>Hospitalización previa COVID-19</b>	6 (24)	3 (3.66)	0.120	0.018-0.639	0.0001
<b>Intervalo última dosis vacunal y Paxlovid (días)</b>	10 (RI 4.2-16)	7 (RI 1.6-9)	-	-	*0.001
<b>Ingreso hospitalario a los 30 días</b>	2 (8)	1 (1.2)	0.141	0.000 - 0.145	0.135
<b>Ingreso en UCI a los 30 días</b>	1 (4)	-			
<b>Fallecimiento a los 30 días</b>	1 (4)	-			

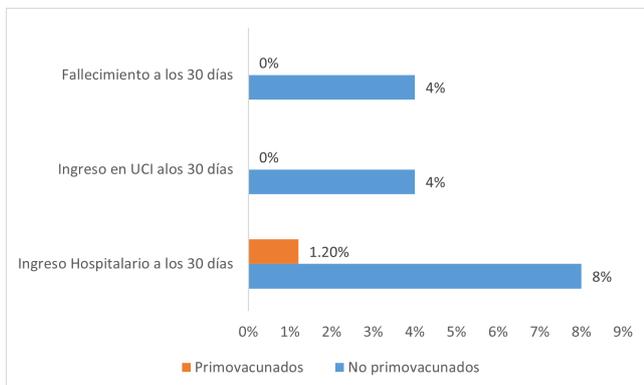
**Tabla 1:** Distribución de variables clínicas entre primovacunados y no primovacunados.

COVID-19, intervalo entre última dosis de vacuna COVID-19 y administración de Paxlovid, servicio prescriptor de Paxlovid, antecedente de ingreso hospitalarios por COVID-19 y evolución clínica a los 30 días (ingreso hospitalario, ingreso a UCI y fallecimiento).

*Análisis de asociación:* Análisis bivariante de las características clínico-epidemiológicas (edad, sexo, pertenencia a condiciones de alto riesgo, antecedentes de ingresos hospitalarios por COVID-19; el intervalo entre la última dosis de vacuna y la administración de Paxlovid y evolución a los 30 días), entre los pacientes primovacunados vs pacientes no primovacunados frente a la COVID-19

La medida de asociación fue Odds Ratio (OR) con un nivel de confianza del 95%. Para la comparación de la variable edad y el periodo entre última dosis de vacuna COVID-19 y la toma de Paxlovid, entre primovacunados y no primovacunados, se utilizó el análisis de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test.

El análisis estadístico se realizó con el Software informático Stata versión 16.



**Figura 1:** Evolución a los 30 días de la administración de Paxlovid entre primovacunados y no-primovacunados.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se evaluó a 107 pacientes que fueron tratados con Paxlovid. Del total, el 76.6% (82 pacientes) estaba primovacunado. De ellos, el 91.5% (75) habían completado la vacunación con 3 dosis.

El 23.4% de los pacientes (25) no estaban primovacunados. Dentro de este grupo el 40% (10 pacientes) no habían recibido ninguna vacuna

La mediana de edad de los pacientes primovacunados fue significativamente mayor que la de los no primovacunados. Las mujeres tuvieron mayor prevalencia entre los no primovacunados (80%) y primovacunados (60%). No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo entre primovacunados y no primovacunados. Teniendo como referencia a los primovacunados, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre primovacunados y no primovacunados en relación con la prevalencia de condiciones de riesgo de enfermar de Covid-19, aunque entre los pacientes no primovacunados se detectaron 10 pacientes con al menos 1 condición de riesgo que no habían recibido ninguna dosis vacunal frente a COVID-19. Los pacientes primovacunados tenían menos hospitalizaciones previas por COVID-19. La evolución tras la administración de Paxlovid a los 30 días fue distinta en ambos grupos. Hubo 1 fallecido e ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), que correspondió a un hombre de 86 años no vacunado sin patología inmunosupresora. Hubo 2 ingresados no primovacunados tras la administración de Paxlovid y 1 primovacunado en tratamiento inmunosupresor (Tabla 1, Figura 1).

Las neoplasias oncológicas y hematooncológicas fueron las condiciones de riesgo de COVID-19 más frecuentes entre los pacientes, con independencia de su estado vacunal El intervalo de tiempo entre la última dosis de COVID-19 y el tratamiento con Paxlovid fue mayor entre los no primovacunados (Tabla 2).

Los servicios que más prescribieron Paxlovid fueron Urgencias y Hematología (Tabla 3).

Antecedente de riesgo	No primovacunados n=25 (%)	Primovacunados n=82 (%)	OR	IC95 %	Sig.
<b>Oncológico</b>	3 (12)	18 (22)	2.062	0.521-11.890	0.272
<b>Hematooncológico</b>	8 (32)	17 (21)	0.555	0.187-1.758	0.243
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	1 (4)	13 (16)	4.521	0.509-200.01	0.123
<b>TPH<sup>1</sup></b>	3 (12)	3 (4)	0.278	0.035-2.258	0.112
<b>Otra condición de riesgo</b>	10 (40)	5 (7)	0.118	0.031-0.433	0.001
<b>EPOC<sup>2</sup></b>	0	11 (13)	NA	NA	NA
<b>ERC en hemodiálisis<sup>3</sup></b>	0	8 (10)	NA	NA	NA
<b>Enf. Cardiovascular</b>	0	22 (4)	NA	NA	NA
<b>Enfermedad neurológica</b>	0	2 (2)	NA	NA	NA
<b>Inmunosupresión primaria</b>	0	1 (1)	NA	NA	NA

**Tabla 2:** Antecedentes de riesgo entre pacientes primovacunados y no primovacunados. **Nota:** <sup>1</sup>Trasplante de progenitores hematopoyéticos, <sup>2</sup>Enfermedad pulmonar crónica, <sup>3</sup>Enfermedad renal crónica

## DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes primovacunados y no primovacunados que recibieron el tratamiento con Paxlovid en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Los resultados obtenidos revelaron diferencias significativas en varios aspectos entre ambos grupos, lo cual proporciona información relevante sobre la efectividad de la vacunación y la necesidad de terapias antivirales en pacientes de alto riesgo. También es importante destacar la información que aporta el estudio sobre el perfil de pacientes a los que se les ha administrado Paxlovid.

En cuanto a la edad, se observó que los pacientes primovacunados eran significativamente mayores en comparación con los no primovacunados. Este hallazgo está en relación con la estrategia de vacunación llevada a cabo en la Comunidad de Madrid que priorizó a los pacientes de mayor edad. Estrategia argumentada por estudios previos que han demostrado una mayor vulnerabilidad de los individuos de edad avanzada frente a la COVID-19 y la importancia de la vacunación en este grupo de población.<sup>8,9</sup> Además, se encontró un predominio de mujeres entre los pacientes no primovacunados, lo cual puede reflejar diferencias en la cobertura de vacunación por sexo, que no se corresponde con los informes de coberturas vacunales disponibles, en las que se observa mayor prevalencia de mujeres vacunadas.<sup>10</sup>

Otro hallazgo relevante fue la mayor frecuencia de hospitalizaciones previas por COVID-19 en pacientes no primovacunados en comparación con los primovacunados. Esto podría indicar una mayor gravedad de la enfermedad en el grupo no vacunado y resalta la importancia de la vacunación como medida preventiva para reducir la hospitalización y la carga de enfermedad.<sup>11</sup>

En relación con los antecedentes patológicos, se observó que las neoplasias fueron la comorbilidad más frecuente en ambos grupos de pacientes. Estos resultados son consistentes con estudios previos que han identificado a los pacientes con cáncer como un grupo de mayor riesgo de complicaciones por COVID-19.<sup>12</sup> Estos pacientes tienen una respuesta

limitada de los linfocitos T frente a la infección por SARS-CoV-2.<sup>13</sup> Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de las condiciones patológicas de riesgo entre los pacientes primovacunados y no primovacunados, lo cual sugiere que la indicación de Paxlovid estuvo basada principalmente en otros factores, como la edad y los antecedentes de hospitalización previa.

Se observó que los servicios médicos que más prescribieron Paxlovid fueron Urgencias y Hematología. Esto puede deberse a la detección temprana de casos leves de COVID-19 en consultas médicas ambulatorias y a la identificación de factores de riesgo que justificaron la prescripción de Paxlovid en pacientes no hospitalizados.

La evolución clínica de los pacientes no primovacunados fue más desfavorable, con un paciente fallecido, previamente ingresado en la UCI y 2 casos que fueron hospitalizados. El paciente fallecido, tenía 86 años, no tenía tratamiento inmunosupresor y no había recibido ninguna vacuna frente a COVID-19. La edad, la inmunosenescencia y la falta de inmunizaciones previas podrían haber contribuido al desenlace fatal.<sup>11</sup> Aunque el nirmatrelvir/ritonavir ha demostrado eficacia en la reducción de hospitalizaciones y muertes en pacientes de alto riesgo, su efectividad podría verse limitada en ausencia de inmunidad previa inducida por la vacunación.

Servicio	N	Porcentaje
<b>Urgencias</b>	70	65.42
<b>Hematología</b>	13	12.15
<b>Atención Primaria</b>	12	11.21
<b>Geriatría</b>	3	2.80
<b>Medicina Preventiva</b>	3	2.80
<b>Reumatología</b>	2	1.87
<b>Digestivo</b>	1	0.93
<b>Medicina Interna</b>	1	0.93
<b>Oncología Médica</b>	1	0.93
<b>Urología</b>	1	0.93

**Tabla 3:** Servicio prescriptor de Paxlovid.

El presente estudio tiene como limitación, que es un estudio retrospectivo basado en información recogida de dos bases de datos distintas. No obstante, el correcto registro de los datos respecto a la vacunación y la información recogida de las historias clínicas de los pacientes del propio centro han facilitado y asegurado la información veraz.

Es necesario realizar investigaciones para evaluar la eficacia y seguridad de Paxlovid en diferentes contextos y poblaciones, así como su impacto en la reducción de la carga de enfermedad y la prevención de complicaciones graves de COVID-19.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio proporciona información valiosa sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que recibieron Paxlovid en un Hospital de Tercer nivel. Los pacientes que por cualquier motivo no primovacunados, fueron más jóvenes, tuvieron más hospitalizaciones previas y peor evolución que los que habían completado la vacunación frente a COVID-19. Estos resultados resaltan la importancia de la vacunación como estrategia fundamental para la prevención de la hospitalización por COVID-19, especialmente en poblaciones de edad avanzada con patologías de alto riesgo.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido fuentes de financiamiento públicas, comerciales, o de instituciones sin fines de lucro.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran respetar los principios éticos de investigación y estar libre de cualquier conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- [1] Paxlovid | European Medicines Agency [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>
- [2] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2021 [citado 30 de diciembre de 2023]. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
- [3] Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 14 de abril de 2022;386(15):1397-408.
- [4] Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de septiembre de 2022;9(9):CD015395.
- [5] Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 de febrero de 2023;76(3):e342-9.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. 2021 [citado 7 de mayo de 2022]. Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>
- [7] Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, Masset C, Blanco G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 15 de marzo de 2022;175(3):455-6.
- [8] Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Sanchis Forés J, et al. Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Cardiol*. julio de 2020;73(7):569-76.
- [9] Fernández Ibáñez JM, Morales Ballesteros M del C, Galindo Andúgar MÁ, Fernández Anguita MJ, Arias Arias Á, Barberá-Farré JR. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 1 de enero de 2022;57(1):6-12.
- [10] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2021 [citado 30 de diciembre de 2023]. 3o Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/3o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
- [11] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 21 de julio de 2021;NEJMoa2108891.
- [12] Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(2):363-74.
- [13] Cortés A, Casado JL, Longo F, Serrano JJ, Saavedra C, Velasco H, et al. Limited T cell response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among patients with cancer receiving different cancer treatments. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mayo de 2022;166:229-39.