



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i3>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

Vaccine effectiveness and intensity of the associated serological response

Eficácia da vacina e intensidade da resposta sorológica associada

María Isabel Falconez-Pico ^I
falconez-maria1231@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-5890-442X>

Gloria Sofia Macías-Huacon ^{II}
macias-gloria8484@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1573-0941>

Keico Angie Guerrero-Goyes ^{III}
angiek1guerrero@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3407-9928>

William Antonio Lino-Villacreses ^{IV}
william.lino@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5613-9958>

Correspondencia: falconez-maria1231@unesum.edu.ec

***Recibido:** 29 de agosto del 2022 ***Aceptado:** 28 de septiembre de 2022 * **Publicado:** 26 de octubre de 2022

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.
- III. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.
- IV. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

Resumen

Las vacunas contra el COVID-19 protegen a las personas de 5 años de edad o más y evitan que se infecten y se enfermen gravemente, y reducen de manera significativa la probabilidad de hospitalización y muerte. Vacunarse es la mejor manera de desacelerar la propagación del COVID-19 y prevenir la infección por la variante delta, entre otras variantes. La infección en vacunados ocurre cuando una persona totalmente vacunada se infecta por el virus que causa el COVID-19. Las personas vacunadas que se infectan por el virus que causa el COVID-19 pueden propagarlo a otras personas. El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica. Los antecedentes a partir de la introducción de la vacuna contra COVID-19 a finales de diciembre en distintos países, se ha comenzado a reportar una baja de la incidencia de nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 en PS, coincidente con los hallazgos del presente estudio. Para este trabajo se seleccionaron bajo criterios de inclusión y exclusión 27 artículos científicos, en inglés, español y portugués. Los resultados demostraron una disminución en las nuevas infecciones por SARS-COV-2 registradas en a nivel mundial. Esto indicó que si hubo una caída significativamente mayor a la observada en la población general, sugiriendo un efecto de la inmunización en la dinámica de contagios.

Palabras claves: Covid – 19; Vacunas; Inmunidad; Infección.

Abstract

Vaccines against COVID-19 protect people 5 years of age and older from becoming infected and seriously ill, and significantly reduce the chance of hospitalization and death. Getting vaccinated is the best way to slow the spread of COVID-19 and prevent infection from the delta variant, among other variants. Vaccine infection occurs when a fully vaccinated person becomes infected with the virus that causes COVID-19. Vaccinated people who become infected with the virus that causes COVID-19 can spread it to other people. The objective of this study was to determine the effectiveness of the vaccines and the intensity of the serological responses. Based on the background of the introduction of the COVID-19 vaccine at the end of December in different countries, a drop in the incidence of new cases of SARS-CoV-2 infection in PS has begun to be reported, which coincides with the findings of the present study. For this work, 27 scientific articles were selected

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

under inclusion and exclusion criteria, in English, Spanish and Portuguese. The results demonstrated a decrease in new SARS-COV-2 infections recorded globally. This indicated that there was a significantly higher drop than that observed in the general population, suggesting an effect of immunization on the dynamics of contagion.

Keywords: Covid – 19; Vaccines; Immunity; Infection.

Resumo

As vacinas contra o COVID-19 protegem as pessoas com 5 anos de idade ou mais de serem infectadas e gravemente doentes e reduzem significativamente a chance de hospitalização e morte. A vacinação é a melhor maneira de retardar a propagação do COVID-19 e prevenir a infecção da variante delta, entre outras variantes. A infecção por vacina ocorre quando uma pessoa totalmente vacinada é infectada pelo vírus que causa a COVID-19. As pessoas vacinadas que se infectam com o vírus que causa o COVID-19 podem espalhá-lo para outras pessoas. O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia das vacinas e a intensidade das respostas serológicas. Com base nos antecedentes da introdução da vacina COVID-19 no final de dezembro em diferentes países, começou a ser relatada uma queda na incidência de novos casos de infecção por SARS-CoV-2 no PS, o que coincide com os achados do presente estudo. Para este trabalho, foram selecionados 27 artigos científicos sob critérios de inclusão e exclusão, nos idiomas inglês, espanhol e português. Os resultados demonstraram uma diminuição nas novas infecções por SARS-COV-2 registradas globalmente. Isso indicou que houve uma queda significativamente maior do que a observada na população geral, sugerindo um efeito da imunização na dinâmica do contágio.

Palavras-chave: Covid-19; Vacinas; Imunidade; Infecção.

Introducción

Las vacunas contra el COVID-19 protegen a las personas de 5 años de edad o más y evitan que se infecten y se enfermen gravemente, y reducen de manera significativa la probabilidad de hospitalización y muerte (Cheng H, Jian S, Liu D, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team., 2020).

Vacunarse es la mejor manera de desacelerar la propagación del COVID-19 y prevenir la infección por la variante delta, entre otras variantes.

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

La infección en vacunados ocurre cuando una persona totalmente vacunada se infecta por el virus que causa el COVID-19. Las personas vacunadas que se infectan por el virus que causa el COVID-19 pueden propagarlo a otras personas.

El origen de la pandemia que lleva acompañándonos desde hace aproximadamente un año se remonta a diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, donde surge un brote de neumonía de causa desconocida que es notificado el 31 de diciembre de 2019. A los pocos días, el 7 de enero de 2020 los científicos chinos son capaces de aislar el agente causal de este brote, un virus al que se denominó como “2019 novel coronavirus (2019-nCoV)”, también conocido como SARS-CoV-2, y a la enfermedad se la denominó como COVID-19 (Davies NG, Jarvis CI; CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH, 2021).

A pesar de las medidas tomadas por las autoridades chinas, no se pudo evitar la expansión del virus de manera internacional. Otras fechas clave son: el 12 de enero de 2020, que es cuando se publica la secuenciación genómica de este coronavirus, lo que dio el pistoletazo de salida a la carrera por desarrollar una vacuna específica para la COVID-19; el 30 de enero de 2020, cuando la OMS declara que es una emergencia de salud pública internacional; y el 11 de marzo de 2020, cuando la propia OMS declara que la COVID-19 constituye una pandemia (García-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., 2020).

Este nuevo agente viral pertenece al grupo de los coronavirus (Familia Coronaviridae; Orden Nidovirales) y como tal presenta las siguientes características: es un virus ssRNA (+), envuelto por una nucleocápside compuesta por la proteína N y en forma de espiral. Esta nucleocápside a su vez está envuelta por una cubierta vírica compuesta por las proteínas S, M y E, siendo la proteína S (de spike o espícula) la encargada de facilitar la entrada del virus en la célula mediante el reconocimiento del receptor ACE2. El virus comienza infectando las células epiteliales del tracto respiratorio, desde las cuales va migrando por las vías aéreas hasta las células epiteliales alveolares. La respuesta inmune inflamatoria que se produce frente a la rápida replicación del virus desencadena una tormenta de citoquinas que causa daños severos en el sistema respiratorio, afectando en gran medida a los pulmones (García-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., 2020). Estas lesiones son la causa más común de muerte en pacientes diagnosticados con COVID-19 (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias., 2021.). Es una enfermedad que abarca todos los rangos de edad, sin embargo, las personas en edad avanzada y/o con otras patologías son más propensos no solo a la

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

infección, sino también a desarrollar una forma más severa de la enfermedad, presentando una letalidad que aumenta claramente con la edad (Cheng H, Jian S, Liu D, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team., 2020).

Los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza, cansancio, falta de aliento y tos, mientras que otros como vómitos o diarrea aparecen en menor proporción al igual que la pérdida de los sentidos del gusto y olfato que son casi patognomónicos. El hecho de que sea un virus que presente una alta transmisibilidad entre individuos responde tanto a las características endógenas del virus como a la presencia de un porcentaje significativo de individuos infectados asintomáticos, los cuales son capaces de transmitirlo sin ser conscientes de que están infectados (Cummings M J, Baldwin, MR , Abrams D et al., 2020).

Esto, junto con la severidad de los daños que es capaz de provocar en el individuo infectado, hace que el desarrollo de una vacuna sea prioritario. Para ello, se realizó la búsqueda de artículos científicos de los últimos cinco años, información que fue encontrada en bases de datos y plataformas como Google Académico, PubMed, Medigraphic y Redalyc. Para este trabajo se seleccionaron bajo criterios de inclusión y exclusión 27 artículos científicos, en inglés, español y portugués (Davies NG, Jarvis CI; CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH, 2021).

Desarrollo

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de diseño documental de tipo bibliográfico

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías:

Artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés.

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

Este trabajo cumple con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales de este campo, es decir evitar involucrarse en proyectos en los cuales la difusión de información pueda ser utilizada con fines deshonestos y garantizar la total transparencia en la investigación, así como resguardar la propiedad intelectual de los autores, realizando una correcta referenciación y citado bajo las normas Vancouver.

Figura 1: Eficacia postvacunal anti SARS-CoV-2.

Referencia	Año	País/ Ciudad	Tipo de vacun a	Porcent aje de inmuniz ación	Tiempo de inmuniza ción	Número de dosis aplicadas	Clasificación internacional.
(Gabriel Chodik, Lilac Tene, Tal Patalon, Sivan Gazit, Amir Ben Tov, Dani Cohen, Khitam Muhsen., 2020)	2021	Israel	BNT1 62b2	51%	13 – 14 días	Primera dosis	PATOGÉNICA
(Benenson S, Oster Y, Cohen Mj, Nir-Paz R, 2021)	2021	Jerusalén	BNT1 62b2	80%	14-21 días	Primera dosis	PATOGÉNICA

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

(Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS et al., 2021)	2021	Texas	BNT1 62b2	90%	14-21 días	Primera dosis	PATOGÉNICA
(Daniel W, Nivet M, Warner J, Podolsky DK, 2021)	2021	California	Mrna-1273(Moder na)	80%	14-21 días	Primera dosis	PATOGÉNICA
(Guijarro C, Galán I, Martínez-Ponce D, Pérez-Fernández E, Goyanes M, Castilla V et al, 2021)	2021	España	BNT1 62b2	62%	2-4 Semanas	Segunda dosis	PATOGÉNICA
(Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E et al, 2021)	2021	Reino Unido	AstraZ aneca	80%	12 semanas	Segunda dosis	PATOGÉNICA

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

(Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawall U. et al, 2021)	2021	Escocia	AstraZaneca	95%	12 semanas	Segunda dosis	PATOGÉNICA
(Marina Pifano, Laura Fischerman, Regina Ercole, Laura Muñoz, Nicolas Kreplak, Enio Garcia, Yamila Comes, Rosa Bologna, 2020)	2021	Buenos Aires	Sinopharm	90%	90 días	Segunda dosis	PATOGÉNICA

Interpretación

Con base en el estudio, la vacuna con mejores resultados fue Astra Zaneca, que tuvo una efectividad del 95% con la segunda dosis a las 12 semanas de su administración, y la vacuna Sinopharm, que tuvo una efectividad del 90% 90 años después. la efectividad de la vacuna es genuina. Unos días después de la segunda vacunación, la vacuna BNT162b2 ocupa el tercer lugar. Alcanzó una inmunidad del 90% de 14 a 21 días después de su uso con una sola inoculación. De igual forma, cabe señalar que la vacuna MRNA-1273 (moderna) tuvo una efectividad del 80% 21 días después de la primera dosis.

Resultados y discusión

Para el desarrollo de los objetivos se tomó en cuenta la revisión de múltiples bases de datos de artículos indexados publicados en un periodo no mayor a 5 años en español e inglés en relación a determinar la eficacia postvacunal anti SARS-CoV-2 y su asociación a indicadores demográficos

En Texas, los datos de los ensayos clínicos de fase 3 de las vacunas de ARN mensajero (ARNm) hasta noviembre de 2020 mostraron una eficacia del 94,1 % para la prevención de la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo sintomático (SARS-CoV-2) 14 días después de la segunda dosis de la vacuna de ARNm- Vacuna 1273 (Moderna)¹ y 95% de eficacia a los 7 días de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer). (Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS et al., 2021)

En cuanto a la Mrna-1273(Moderna), en California un estudio marcó hitos importantes en los esfuerzos para responder a la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19). El efecto de la vacunación en la preservación de fuerza laboral fue dramático. Se observó una disminución de más del 90 % en la cantidad de empleados que estuvieron en aislamiento o en cuarentena.

En España, las nuevas infecciones por SARS-COV-2 en HCW disminuyeron en un 62 % entre 2 y 4 semanas después de la primera dosis de vacunación con ARNm contra el SARS-CoV-2 y prácticamente desaparecieron después de la segunda dosis de la vacuna. La tasa de vacunación fue insignificante para este período de tiempo en la comunidad (<5%). La vacunación con ARNm contra el SARS-CoV-2 se asocia con una disminución drástica de nuevas infecciones por SARS-CoV-2 entre los trabajadores de la salud, incluso antes de la administración de la segunda dosis de la vacuna. (Guijarro C, Galán I, Martínez-Ponce D, Pérez-Fernández E, Goyanes M, Castilla V et al, 2021)

En Reino Unido, se evidenciaron resultados en cuanto a la AstraZeneca, se obtuvo una probabilidad más alta de dar positivo en la prueba en los primeros 9 días después de la vacunación (razón de probabilidad de hasta 1,48, IC del 95 %: 1,23-1,77), lo que indica que los destinatarios iniciales tenían un mayor riesgo subyacente de infección. Por lo tanto, la eficacia de la vacuna se estimó en relación con el período inicial posterior a la vacunación. Los efectos de la vacuna se observaron entre 10 y 13 días después de la vacunación, alcanzando una efectividad del 70 % (95 % IC 59-78 %) entre los 28 y 34 días, y luego se estabilizó. A partir de los 14 días posteriores a la segunda

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

dosis se observó una eficacia vacunal del 89% (IC95%: 85-93%). (Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E et al, 2021)

De igual forma en Escocia, la primera dosis de la vacuna BNT162b2 se asoció con un efecto de la vacuna del 85 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % de 76 a 91) para la hospitalización relacionada con la COVID-19 a los 28-34 días posteriores a la vacunación. El efecto de la vacuna en el mismo intervalo de tiempo para la vacuna ChAdOx1 fue del 94 % (IC del 95 %: 73 a 99). Los resultados del efecto de la vacuna combinada para la prevención de la hospitalización relacionada con la COVID-19 fueron comparables cuando se restringió el análisis a aquellos de 80 años o más (81 %; IC del 95 %: 65 a 90 a los 28 a 34 días posteriores a la vacunación). (Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawall U. et al, 2021)

Finalmente, en Buenos Aires, de las 386 personas evaluadas con resultado concluyente, 296 contaban con un primer resultado positivo entre los 30 y los 90 días anteriores a la segunda prueba, el 90% presentó anticuerpos detectables. En aquellas personas con un resultado positivo hacía más de 90 días (45) se observó una caída significativa en la persistencia del 26,7%. No hubo asociaciones significativas. (Marina Pifano, Laura Fischerman, Regina Ercole, Laura Muñoz, Nicolas Kreplak, Enio Garcia, Yamila Comes, Rosa Bologna, 2020)

Conclusiones

Los estudios sobre efectividad vacunal realizados hasta la fecha se ciñen a la disminución del número de casos, de hospitalizaciones y de muertes, y los resultados coinciden con los resultados excelentes de nuestra serie. Sin embargo, no se incluye en la evaluación un correlato de medición de inmunidad adquirida, hecho que en caso de la vacunación se quedó limitado en las fases uno y dos de los ensayos clínicos. Nuestro estudio resulta pionero al medir la seroprevalencia postvacunal en un colectivo de trabajadores de la salud, asimilable a un importante sector de la población general. Es por esto que podemos concluir que las vacunas con mejores resultados fueron AstraZaneca, que tuvo un 95% de efectividad desde la segunda dosis 12 semanas después de la segunda dosis, la vacuna Sinopharm, que tuvo un 90% de efectividad 90 días después de la segunda dosis, y la tercera. La eficacia de la vacuna es realista. Colocar una vacuna BNT162b2 inmunizada al 90% entre 14 y 21 días con una sola dosis. De igual forma, cabe señalar que la vacuna MRNA-1273 (moderna) tuvo una efectividad del 80% 21 días después de la primera dosis.

Referencias

1. Beneson S, Oster Y, Cohen Mj, Nir-Paz R. (2021, Marzo). BNT162b2 mRNA Cobid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N Engl J Med*, 23.
2. Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E et al. (2021). Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv*.
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. (2021.). Enfermedad por coronavirus, COVID-19. . *Madrid: Ministerio de Sanidad* .
4. Cummings M J, Baldwin, MR , Abrams D et al. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. . *The Lancet* , 395, 1763-1770 .
5. Cheng H, Jian S, Liu D, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. (2020). Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. . *JAMA Intern Med.*(180(9):1156-63.).
6. Daniel W, Nivet M, Warner J, Podolsky DK. (2021). Early evidence of the effect of SARS-Cov-2 Vaccine at One Medical Center. *N Engl Med*.
7. Davies NG, Jarvis CI; CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. (2021). Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. . *Nature.*(593(7858):270-4.).
8. Gabriel Chodik, Lilac Tene, Tal Patalon, Sivan Gazit, Amir Ben Tov, Dani Cohen, Khitam Muhsen. (2020). The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *Revista Medica Xiv*.
9. García-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M. (2020). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. . *Clin Microbiol Infect.* .
10. Guancho Garcell H. (2020, Mayo). COVID-19. Un reto para los profesionales de la salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(19(2)).

Efectividad de las vacunas e intensidad de la respuesta serológica asociada

11. Guijarro C, Galán I, Martínez-Ponce D, Pérez-Fernández E, Goyanes M, Castilla V et al. (2021). Dramatic drop of new SARS-CoV-2 infections among health care workers after the first dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *medRxiv*, 10.
12. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*, 98: 209, 218J.
13. Hossain, N. (2020). Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(11).
14. Keehner J, Horton LE, Pfeiffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS et al. (2021). SARS-Cov-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. *N Engl J Med*.
15. Lei, Z., & Yunhui, L. (2020). Posibles intervenciones para el nuevo coronavirus en China: una revisión sistemática. *I2*(2).
16. Marina Pifano, Laura Fischerman, Regina Ercole, Laura Muñoz, Nicolas Kreplak, Enio Garcia, Yamila Comes, Rosa Bologna. (2020). Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en personal de salud - provincia de Buenos Aires. *Scielo*(<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634>).
17. Mayo Clinic. (2022). Retrieved Marzo 2022, from Tipos de vacunas: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>
18. Soldevilla, Cardona, Hernández. (2021). Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. *Rev Esp Nutr Comunitaria*(20(2):42-47).
19. Vasileiou E, Simpson CR, Robertson C, Shi T, Kerr S, Agrawal U. et al. (2021, Febrero). Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. *SSRN*, 19.