



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**FACTORES DE RIESGO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS COV 2 Y ANTECEDENTES
DE VACUNACIÓN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

ALTAMIRANO ESPINOZA JOSÉ BRAYAN

ASESOR DE TESIS:

DRA. ELIZABETH PEREZ CRUZ

**ENCARGADA DE LA UNIDAD METABÓLICA Y SOPORTE NUTRICIONAL DEL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO DE LA TESIS

RIESGO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SARS COV 2 Y ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

REGISTRO: HJM 242/21-R



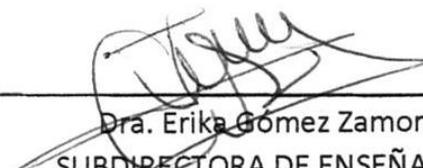
Dr. José Brayan Altamirano Espinoza
TESISTA



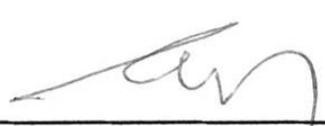
Dra. Elizabeth Pérez Cruz
DIRECTORA DE TESIS



Dra. Elizabeth Pérez Cruz
DIRECTORA METODOLÓGICA



Dra. Erika Gómez Zamora
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



Dr. Erik Efraín Sosa Durán
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

FACTORES DE RIESGO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS COV 2 Y ANTECEDENTES DE
VACUNACIÓN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE TESIS: 242/21-R

DR. JOSÉ BRAYAN ALTAMIRANO ESPINOZA

TESISTA

DRA. ELIZABETH PEREZ CRUZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN

JEFE DE POSGRADO

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a todos los miembros de mi familia, en especial a mi madre, quien ha sido un soporte emocional, económico, alimentario y básicamente en cada aspecto de mi vida, y de manera incondicional durante todo el tiempo de mi formación médica. Siempre ha estado disponible cuando más la he necesitado. Quiero reconocer que nada de lo que he logrado durante mi vida, lo habría podido lograr si no fuera por su presencia, que siempre me ha respaldado e inspirado. También quiero reconocer a mi padre y hermano que han sabido entender mi ausencia en la casa, en reuniones familiares y otros momentos importantes, han prestado mucho de su tiempo y esfuerzo para que logre cumplir con éxito cada una de las etapas de mi formación. A ellos les dedico los logros que he podido realizar, y quiero hacerles saber que todos los sacrificios que han hecho han significado mucho para mí, por lo que no me queda más que estar infinitamente agradecido con ustedes hoy y siempre.

AGRADECIMIENTOS

No me queda mas que agradecer a todos los que han formado parte de este viaje, primero quiero agradecer a todos mis compañeros de residencia que han sabido resistir junto conmigo este arduo viaje llamado medicina interna. Se han convertido en una segunda familia con el paso de estos ultimos cuatro años, muchas gracias a Amilcar, Omar, Normam, Maria Eugenia, Lizeth, Evelyn, Carolina, Victor, Eduardo y Oscar por todos los buenos momentos y también por los malos, por las lecciones aprendidas y por el tiempo que compartieron conmigo. Quiero agradecer a todos mis profesores que directa o indirectamente me han orientado, apoyado, llamado la atención y dado la oportunidad de crecer como profesional médico. De forma especial quiero agradecer a la Dra. Elizabeth Perez Cruz quien estuvo conmigo durante este ultimo año para la realizacion de este trabajo, gracias por su asesoria, y todos los consejos que me han ayudado a mejorar como medico. Tambien quiero agradecer a mi familia por su comprensión por todas las noches que falte o no llegue a casa y los momentos que no pudimos pasar juntos.

Finalmente quiero agradecer a todos los que con buenas o malas intenciones han convivido conmigo dentro y fuera del hospital y que me han aportado algo para crecer no solo en el ambito profesional, sino también en lo social y humano. A todos ellos que me han ayudado a convertirme en una mejor versión de mi, les doy mi mas profundo y genuino agradecimiento.

INDICE

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
Introducción a las Vacunas para SARS COV 2.....	9
Moléculas virales de interés en la vacuna.....	10
Vacunas ARNm.....	11
Vacunas de Vector Viral.....	13
Vacunas de virus inactivados.....	14
Estado actual de las vacunas COVID.....	15
Vacuna BioNTech /Pfizer.....	15
Vacuna Moderna.....	16
Vacuna Oxford/Astra Zeneca.....	16
Vacuna Sputnik V.....	18
Vacuna CanSino y Sinovac.....	19
La enfermedad por SARS COV 2.....	20
Factores de riesgo para desarrollo de COVID 19.....	22
Factores demográficos.....	23
Comorbilidades.....	24
Indicadores de laboratorio.....	28
Complicaciones.....	31
Eficacia de las vacunas contra COVID 19.....	34
JUSTIFICACIÓN.....	39
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	41
HIPÓTESIS.....	41
OBJETIVOS.....	42
OBJETIVO GENERAL.....	42
OBJETIVOS PARTICULARES.....	42
METODOLOGÍA.....	43
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	43
DEFINICION DE LA POBLACION.....	43
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
CRITERIOS DE NO INCLUSION.....	43

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	43
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	44
TAMAÑO DE MUESTRA	44
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	45
TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.	53
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	54
RESULTADOS	54
Características demográficas de los pacientes.	55
Características de la vacunación	57
Hallazgos del estudio.....	58
Numero de dosis de vacuna	59
Plataforma de vacuna utilizada.....	63
DISCUSIÓN.....	68
CONCLUSIONES.....	73
RECURSOS.	75
ASPECTOS ÉTICOS	75
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.	75
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	76
REFERENCIAS	77

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS COV 2 es una enfermedad relativamente nueva. Hemos convivido con ella durante los últimos 2 años. Ha ocasionado grandes pérdidas que van más allá de la carga económica. A través de la pandemia se han logrado nuevos avances en el reconocimiento del mecanismo de infección del virus SARS COV 2; sobre las manifestaciones clínicas y del tratamiento. Por ello es necesario mejorar las maneras de lograr una prevención más eficiente. Actualmente ya contamos con vacunas que han mostrado una eficacia que puede considerarse un éxito rotundo de la ciencia, si consideramos el tiempo record en las que se desarrollaron. La evolución de la enfermedad ha mostrado una tendencia a disminuir los casos graves, en parte gracias a todos los conocimientos que hemos adquirido sobre el virus, su patogenia y fisiopatología. Por lo tanto no debemos quitar el dedo del renglón para que podamos mejorar la prevención. Ante la situación de nuestro país donde hay muchos pacientes con esquemas incompletos de vacunación, con una alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas y altos índices de obesidad, un estudio que intente enlazar todas estas variables para continuar incrementando nuestro acervo de conocimientos siempre es bienvenido. El objetivo principal de este trabajo es lograr descubrir si hay una relación entre todas estas variables y de qué forma podemos explotar esta información para ayudar a mejorar el desenlace de nuestros pacientes y contribuir a la salud pública, a la medicina y a la ciencia en general, todos estos son motivos suficientes por lo que debemos continuar en nuestra búsqueda inalcanzable por la verdad.

MARCO TEÓRICO

La pandemia por SARS COV 2 es una crisis de salud pública que inicio a finales de 2019, ha mostrado tendencia de afectar a personas mayores y aquellos con comorbilidades. A nivel mundial, con base en datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el día 13 de julio de 2022 se han confirmado 555 millones de casos y más de 6.3 millones de muertes hasta fecha octubre de 2021. (1) En México se han reportado 3.7 millones de casos confirmados y 287 mil muertes asociadas a la infección por SARS COV 2. Además, se han registrado 12,130 millones de dosis aplicadas contra SARS COV 2. (1). La pandemia ha significado una carga económica en prácticamente todos los países alrededor del mundo. Durante el curso de la pandemia se han desarrollo diferentes vacunas en diferentes países, y estas han reportado altas tasas de efectividad que hasta el momento se siguen distribuyendo a la mayoría de las naciones, incluyendo México. Actualmente en nuestro país sigue pendiente la vacunación en múltiples grupos etarios, incluyendo la segunda y tercera dosis del esquema de vacunación. Tras más de dos años de pandemia, se observa que en los meses venideros habrá nuevos casos de contagios y es difícil determinar que pacientes evolucionaran con formas graves de la enfermedad y si tendrá afección en personas cada vez más jóvenes. Cabe resaltar que, entre los casos graves, también se observan pacientes que han tenido una o dos dosis de la vacuna, situación en la que se esperaría fuera menor la incidencia de casos. Ante tal panorama, surge la duda: ¿Qué pacientes son más susceptibles de padecer un cuadro grave? y ¿Son solo los factores de riesgo propios del paciente los que determinan este resultado?, ¿es la vacuna y las

variables asociadas a estos factores los que puede condicionar un curso grave de la enfermedad en nuestra población? Por las condiciones actuales de la pandemia es indispensable conocer la efectividad y condiciones que pueden llevar un paciente al desarrollo de una infección grave por SARS COV 2, para lograr mejores índices de prevención y mejorar la evolución de nuestra población.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en nuestro país hay 6 vacunas que se aplican a lo largo del territorio nacional, con una cifra de total de 118.8 millones de dosis aplicadas. Hasta el día de hoy existe reporte de: dosis única en 8.5 millones, 62.9 millones con la primera dosis, 47.5 millones de pacientes con la segunda dosis. (2) Con estos datos se estima que se ha logrado un esquema completo en 42.95 por cada 100 personas, lo que deja a nuestro país con más de la mitad de los habitantes pendientes de vacunación. (2)

[Introducción a las Vacunas para SARS COV 2](#)

Para hacer frente a la pandemia la vacunación es la esperanza para lograr protección y reducir el riesgo de contagio de una manera eficaz y segura. Se han presentado más de 200 candidatos en diferentes etapas de desarrollo. De entre todas estas opciones de vacuna se han intentado diferentes estrategias contra el virus. Algunas de las opciones que han mostrado mayores avances, e incluyen las siguientes plataformas: en primer lugar, las vacunas basadas en ARNm, como las más innovadoras. Como segundo grupo están las vacunas de vector viral con desarrollo a partir de biotecnología a través de virus modificados capaces de infectar células humanas. Una tercera plataforma incluye las vacunas de agente patógeno completo, con virus inactivados o en algunas ocasiones de fragmentos de virus. En

cuarto lugar, tenemos las vacunas de subunidades que contienen fragmentos del patógeno, ya sea una proteína, poli sacárido, o una combinación de ambos. (11)

La eficacia y seguridad, incluyendo los potenciales efectos adversos de las plataformas son competencias centrales que deben evaluarse en las vacunas, tanto por el personal médico como por los sistemas de salud. Para mejorar nuestro conocimiento se deben evaluar todas las aristas relacionadas con las diferentes vacunas. (11)

[Moléculas virales de interés en la vacuna.](#)

Las proteínas estructurales de SARS COV 2 incluye 4 proteína principales. Espícula (S), membrana (M), envoltura (E) parte de la superficie viral, y la nucleocápside (N). De todas estas estructuras, la proteína S es un objetivo primario para las vacunas y potencialmente una diana para agentes terapéuticos dado su capacidad de unión con receptores celulares que permiten el proceso de fusión de membrana y entrada intracelular. La proteína S contiene dos subunidades S1 y S2. La primera de estas tiene el dominio de unión a membrana que es responsable de reconocer a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2); mientras que la subunidad S2 participa en el proceso de fusión. Sin embargo, la subunidad S1 es el antígeno dominante durante la infección e induce la producción de anticuerpos neutralizantes y de larga duración, lo que la vuelve en el principal objetivo de las vacunas. (11)

Algunos otros antígenos que pueden ser relevantes son las proteínas no estructurales o las nsp, destacando la nsp3, nsp8 a nsp10; también proteasas como PL pro y 3CL pro son alternativas para el desarrollo de vacunas, sin embargo, quedan en segundo plano al tener una expectativa de producir una respuesta inmunológica menos intensa, no obstante, no deben descartarse. (11)

Vacunas ARNm

Las vacunas de ARNm representan una alternativa prometedora debido a su alta potencia para inducir una respuesta inmunológica, su facilidad de rápido desarrollo y bajo costo de manufactura, incluyendo también la seguridad de administración, todo esto comparado con las vacunas convencionales. Sin embargo, su aplicación se ha restringido actualmente por la inestabilidad dado su ineficiencia de desarrollo de mRNA in vivo. (3)

Las vacunas previenen millones de enfermedades y salva numerosas vidas cada año. Las vacunas convencionales como organismos atenuados o inactivados y vacunas de subunidades proveen protección duradera. A pesar del éxito, hay algunos obstáculos para el desarrollo de vacunas contra varios patógenos, especialmente aquellos que son mejores para evadir la respuesta adaptativa del hospedador. (3)

La terapéutica de ácidos nucleicos ha surgido como una alternativa prometedora contra abordajes convencionales. El primer reporte de uso exitoso de transcripción in vitro de mRNA en animales fue en 1990 cuando se detectó la producción de la proteína inyectada en ratones. Sin embargo, asociado a inestabilidad del mRNA, una alta inmunogenicidad innata y de la respuesta in vivo se observó poco interés en continuar con la investigación, y se prefirió buscar alternativas terapéuticas con DNA y proteínas. (3)

El uso de mRNA tiene muchas ventajas sobre las vacunas de subunidades proteínicas, organismos inactivos y sobre los organismos vivos y atenuados, así

como de vacunas de DNA. Primero está la seguridad, no hay riesgo de infecciones, es una estructura no integrativa, adicionalmente la molécula se degrada por procesos celulares comunes y se puede regular su vida media con métodos de modificación y entrega. También es posible modular su inmunogenicidad a la baja para mejorar la seguridad. Como siguiente ventaja esta la eficacia para administrar permitiendo una rápida toma celular y expresión en el citoplasma. La producción como siguiente ventaja tienen el potencial de manufactura rápida, barata y a gran escala debido a la alta producción in vitro por reacciones de transcripción. (3)

Farmacología básica vacunas mRNA.

La forma de vacunas mRNA tiene dos tipos principales: mRNA no replicante y RNA derivado de virus auto replicable. Las primeras contienen regiones 3' y 5' no codificantes, mientras que las segundas codifican no solo el antígeno sino también la maquinaria viral para una amplificación intracelular. (3)

Una vez se encuentra el RNA en el citosol la traducción celular por su maquinaria produce la proteína que va a traducción postranscripcional, resultando en una proteína adecuadamente plegada y funcional. Esta característica es particularmente ventajosa sobre proteínas que necesitan llevarse al compartimiento celular adecuado para una correcta presentación y función. Finalmente, el mRNA es degradado por procesos fisiológicos normales lo que reduce su toxicidad metabólica. (3)

Modulación de la inmunogenicidad.

El mRNA es inherentemente inmunoestimulante y es reconocido por múltiples receptores intracelulares y extracelulares. Se aumenta su reconocimiento haciendo

más compleja la molécula con múltiples modificadores. Además, el uso de ds RNA también ha logrado aumentar la respuesta inmunológica al ser reconocida como patrón molecular asociado a patógeno (PAMP) y consecuentemente por los receptores tipo Toll (TLR.) (3)

Vacunas de Vector Viral

Los vectores virales han jugado un papel central para el desarrollo de las vacunas, especialmente se ha trabajado con el uso de los adenovirus. Otros vectores incluyen el virus de sarampión, rhabdovirus, virus de influenza y lentivirus.

Los adenovirus son por mucho el vector más utilizado y con el que se han realizado mayores avances, especialmente en el contexto de la vacuna contra SARS COV 2. Se ha utilizado ingeniería genética para hacerlos expresar la proteína S del virus Covid. En el caso particular del uso de vectores virales, para covid se ha demostrado que pueden producir una inmunogenicidad superior y protección contra dosis letales del agente infeccioso. (14)

Los vectores virales son una tecnología poderosa para la entrega de antígenos heterólogos que combinan las mejores características de otras modalidades de vacunas, con pequeñas desventajas. Su capacidad de infectar células y expresar los antígenos a través de vías de la célula hospedadora asegura la alta eficacia en la estimulación de la respuesta inmunológica tanto humoral como celular. Además, tiene la ventaja que puede activar las vías de inmunidad innata. (15)

La principal limitación de las vacunas por vector viral es que la transcripción de genes específicos puede ser detenido por respuesta inmunológica adaptativa pre existente o incluso adquirido de Novo dentro del mismo vector. Se está investigando

como el uso de dosis más altas, o regímenes heterólogos pueden superar estas limitaciones. (15)

Entre los ejemplos más sobresalientes de las vacunas de vector viral se encuentra la vacuna ChAdOx nCoV19 por parte de la farmacéutica Aztra Zeneca y la vacuna Sputnik V. (14)

Vacunas de virus inactivados

Las formas de vacuna con virus inactivados se han utilizado por décadas para la prevención de enfermedades, incluyendo enfermedades respiratorias. Algunos laboratorios siguen apostando por estas formas de vacunas y se ha evaluado su respuesta en ensayos clínicos. Su mecanismo de acción implica la incapacidad de replicación viral al someterlo a calor o tratamientos químicos. (17)

Las vacunas de virus inactivados con SARS COV 2 han sido bien toleradas en los grupos donde se aplicó en los ensayos clínicos. No se demostraron eventos adversos serios. La respuesta de anticuerpos neutralizantes ha mostrado que es efectiva. Los títulos se observaron con incrementos hasta la aplicación de refuerzos, lo que arroja la necesidad de más de una o dos dosis para una correcta inmunización. Algunas otras preocupaciones que surgen con el uso de este tipo de plataformas son una respuesta mal regulada de tipo TH2 con presencia de síntomas respiratorios. Por el momento se ha corroborado la eficacia de estas plataformas para generar inmunogenicidad y no se han descrito complicaciones graves.

El principal ejemplo de vacuna que utiliza virus inactivados incluye la vacuna SINOVAC. (17)

Estado actual de las vacunas COVID

Vacuna BioNTech /Pfizer

Desarrollada en conjunto por los laboratorios BioNTech en Alemania y Pfizer farmacéutica norteamericana. Es una vacuna de naturaleza mRNA con moléculas sintéticas y convertida en proteína dentro del hospedador. Ante la presencia de degradación, se ha utilizado la modificación del mRNA y se ha adicionado 1-metilpseudouridina. Durante la fase II del estudio clínico para uso de la vacuna se logró la generación de respuesta inmunogénica, dos dosis de la vacuna NBT162b1 en 45 adultos de entre 18 a 55 años, hubo producción de anticuerpos neutralizantes. Se ha demostrado que la vacuna cuenta con una efectividad de 95%. (4)

En diciembre 2020 la FDA autorizó de emergencia el uso de la vacuna BioNTech/Pfizer. Tiene un buen perfil de seguridad al no estar conformado por elementos virales y no tener material genético que debe ser introducido en el hospedador para iniciar su efecto. Sin embargo, una de las desventajas es que su composición de ARNm la hace más inestable, y requiere precauciones especiales para lograr su distribución, principalmente una refrigeración muy específica que van desde -60°C a -80°C La dosis es de 30 mcg, con requerimiento de al menos dos dosis para lograr una respuesta inmunogénica adecuada. (18)

La seguridad de la vacuna se valora en relación con la presencia de eventos adversos. Se ha reportado mínimos o nulos episodios de estos eventos. Principalmente enrojecimiento del sitio de aplicación de la vacuna, fatiga, cefalea, mialgias y artralgias, presencia de fiebre principalmente asociado a la aplicación de

la segunda dosis. Cabe mencionar que son muy raros, pero si se han descrito adversos más severos como síndrome de Guillain Barré y reacciones alérgicas severas. No se ha reportado ninguna muerte asociada a anafilaxia ocasionado por la vacuna. (20)

Vacuna Moderna

Vacuna producida con el mismo principio de ARNm. Desarrollada por la compañía estadounidense Moderna. Su material codifica la glucoproteína Spike transmembrana de SARS COV 2, permaneciendo intacto el sitio de unión de S1 y S2 además de un cambio de aminoácidos en la estructura que permite su estabilización. (4)

Su uso resulto en una actividad protectora robusta para generar anticuerpos neutralizantes. Ya con autorización por parte de la FDA y el departamento de salud y servicios humanos para su uso. (4)

Su eficacia se ha demostrado en 94.5%. La administración se realiza con dos dosis separadas por 28 días de 100mcg. Tiene menores requerimientos de conservación, con un promedio de -20°C. No se han descrito adversos severos, pero se ha reportado la presencia de parálisis facial periférica, aunque es una complicación rara.

Vacuna Oxford/Astra Zeneca

Diseñada por la universidad de Oxford en conjunto con el laboratorio Astra Zeneca. No es una Vacuna mRNA. Está basada en un adenovirus de replicación deficiente en chimpancés. Se utiliza como vector viral para desencadenar una respuesta inmunológica CD4 y CD8 aun en ausencia de adyuvante. El virus del cual se obtiene

la vacuna es ChAdOx1 con deleciones en los genes E1 y E3 para inhibir la replicación viral y permite la integración de grandes piezas de información genética. Estos genes codifican la proteína “Spike” y una secuencia de activador de plasminógeno tisular. Una dosis de esta vacuna induce una respuesta de células T y una segunda dosis incrementa los títulos de anticuerpos neutralizantes. La fase III de la vacuna evaluó la respuesta en 12 390 pacientes. La eficacia en pacientes con dos dosis completas fue de 90%. (4)

La vacuna debe administrarse vía intramuscular con dos dosis de 0.5ml separadas en un periodo de 4 a 12 semanas de diferencia. La vacuna parece ser bien tolerada y es efectiva en prevenir las formas severas de COVID19. La protección en pacientes mayores y en variantes del SARS COV 2 permanece poco claro. La vacuna está indicada únicamente en adultos. (18)

La seguridad de la vacuna está demostrada. Sin embargo, algunos de los principales adversos descritos son dolor en el sitio de inyección, mialgias, artralgias, cefalea. Se reportaron 13 episodios de alergia a la vacuna, de los cuales todos llevaron una recuperación completa. 6 pacientes con reporte de parálisis facial. No se demostró una asociación con la vacunación. (20)

Se ha comentado especialmente con esta plataforma el riesgo de eventos tromboembólicos asociado con trombocitopenia con o sin datos de sangrado. Sin embargo, no se ha demostrado una relación bien establecida de que estos problemas sean secundarios a la vacuna, se requiere un análisis más profundo. Lo que se sabe es que el beneficio de su uso supera sus riesgos por lo que sigue vigente su aplicación, pero se han tomado algunas medidas en países europeos,

como Alemania por ejemplo que limitó el uso de la vacuna en pacientes menores de 60 años. (20)

Vacuna Sputnik V

La vacuna rusa también conocida como Gam-COVID-Vac fue desarrollada por el centro nacional de epidemiología y microbiología de Gamaleya y está basada en dos vectores de adenovirus humanos, rAd26 y rAd5. Este tipo de vacuna heteróloga se estudió debido al resultado negativo para inducir una respuesta de inmunogenicidad con los componentes de un único vector. Ambos vectores transportan la longitud completa de la glucoproteína “Spike.” (S). En fase III de ensayos clínicos mostraron la eficacia de la vacuna en 40 000 participantes y durante el estudio con aplicación intramuscular. (4)

Fue aprobada para su uso como emergencia por el ministerio de salud de Rusia. Posteriormente fue aprobada por otros países como Bielorrusia, Serbia, Argentina, Argelia, Venezuela, Irán, entre otros. (20)

Respecto a consideraciones de seguridad, no se han demostrado efectos adversos serios. Se reconoce como una vacuna segura con efectos que pueden ser similares a la vacuna contra la influenza (20)

Se aplica en dos dosis con una diferencia de hasta 21 días. Cabe señalar que la aplicación de dos vectores diferentes puede relacionarse con una respuesta inmunológica más potente. Para su transporte se requiere de condiciones poco exigentes. Con una temperatura de -18°C. (20)

Vacuna CanSino y Sinovac

La vacuna CanSino fue desarrollada en conjunto por el instituto de biotecnología de Pekín y Biológicos Cansino ambas con sede en China, está basada en el adenovirus humano Ad5. También llamada Ad5-nCOV. El vector viral contiene delecciones en E1 y E3 en los cuales se expresa la glucoproteína completa “Spike” y lleva el gen del péptido activador de plasminógeno. (4)

La eficacia contra las formas leves o moderadas de la enfermedad en estudios preliminares fue de un 78%. Su efectividad actual es de aproximadamente 65.9% para la prevención de COVID 19, 87.5% para la prevención de hospitalizaciones y 90.3% para la prevención de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Se ha descrito un valor de 86.3% de efectividad para prevenir muertes relacionadas con infección por covid. (20)

La vacuna de Sinovac utiliza al SARS COV 2 inactivado con adyuvante de hidróxido de aluminio. La fase III de estudios clínicos con la vacuna evaluaron la no inferioridad de vacuna de virus inactivado en 1040 participantes con dos dosis con 14 días de diferencia. (4)

Se administra en dos dosis separadas con 14 a 28 días. Los resultados que midieron la producción de anticuerpos neutralizantes, demostraron una efectividad de 65% para prevención de COVID 19, 86 a 90% para prevención de hospitalización y de admisión a la UCI y muerte.

La enfermedad por SARS COV 2

La enfermedad por SARS COV 2, puede ser ocasionar una amplia gama de síntomas y síndromes, desde pacientes asintomáticos hasta cuadros que ponen en riesgo la vida, por presentar síndrome de insuficiencia respiratoria agudo. La gran facilidad que tiene el virus de propagarse ha causado que la enfermedad se extienda a nivel mundial y en marzo de 2020 se declaró como pandemia, y por lo tanto, convirtiéndose en una crisis de salud pública que ha permanecido desde entonces. Este nuevo virus ha ocasionado una nueva enfermedad a la que se refiere como COVID 19. Desde su descubrimiento se ha vuelto primordial su tratamiento y principalmente su prevención, de ahí la importancia de las medidas para limitar el contagio y más relevante aun la necesidad del desarrollo de una vacuna eficaz que limite la evolución a formas graves de la enfermedad (5)

Características del Virus

El comité internacional de taxonomía de virus es responsable de clasificar todos los virus conocidos. El caso particular del SARS COV2 se clasifica en la familia de los coronoviridae, subgénero Sarbecovirus y del género Betacoronavirus. Las subunidades que conforman al virus son cuatro proteínas estructurales y otras proteínas accesorias. (6)

Las proteínas estructurales desde el interior al exterior son: proteína de nucleocápside (N), glucoproteína de membrana (M), glucoproteína de envoltura (E), glucoproteína espiga (S). La proteína N funciona principalmente para envolver el genoma de RNA. La proteína M determina la forma del virus. Se considera el

organizador central de ensamblaje y tiene capacidad de interactuar con otras proteínas. La proteína E es necesaria para la producción y maduración del virus. Expresada de manera abundante en las células infectadas. La proteína S es la mediadora para la entrada del virus dentro de la célula hospedadora a través de su unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (6)

La forma en la que se internaliza el virus conlleva una serie de pasos que permite también la propagación del virus dentro del cuerpo humano y consisten en:

- Unión: enlazamiento del virus a receptor ACE2. Estos receptores se expresan en diferentes órganos entre los que se incluyen: pulmones, corazón, íleo, intestino, riñón, vejiga. Esta unión se realiza a través de la proteína S.
- Penetración: se produce posterior a la unión, la rotura de la proteína S en dos subunidades S1 y S2, lo que ocasiona la activación de la proteína S ocasionando cambios conformacionales y permite la fusión de la proteína E en la membrana de la célula hospedadora hacia el sistema endosomal.
- Biosíntesis: una vez dentro de la célula el virus libera su material genético en el citoplasma. Este material es trasladado al sitio ribosomal donde se lleva el proceso de síntesis formando las proteínas estructurales y no estructurales.
- Maduración: durante la biosíntesis las proteínas estructurales N, M, E y S, son trasladadas al sistema reticular endoplásmico, donde se les da forma junto con la participación del aparato de Golgi. El material genético es unido a la subunidad N. En esta etapa también se incluyen las proteínas no

estructurales. Se finaliza la maduración al liberarse del retículo endoplásmico por fenómeno de germinación.

- Liberación del virus: se liberan los viriones de la célula hospedadora vía exocitosis. Al unirse con la membrana se libera de la célula para continuar infectando otras células (6)

Factores de riesgo para desarrollo de COVID 19.

Las características clínicas del COVID 19 son diversas y van desde formas asintomáticas hasta la aparición de enfermedad crítica, e incluso ocasionando la muerte. Los casos severos representan un 14% de los cuadros por Covid y un 5% de los casos confirmados por prueba positiva de laboratorio. (21)

Esto conlleva un gran coste a los sistemas de salud al consumir gran parte de sus recursos y que tiene efectos negativos en los resultados de pacientes hospitalizados, incluyendo decesos. Un buen entendimiento de los factores de riesgo en combinación con la inmunopatología de la enfermedad es útil para los médicos para identificar a aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo de desenlaces negativos, por lo que se puede priorizar su atención, tratamiento y prevenir la progresión de la enfermedad. (21)

Los factores de riesgo pueden clasificarse de muchas maneras. Una vista práctica nos permite conocer los factores sociodemográficos que incluyen la edad, sexo, etnia, estilos de vida. La presentación clínica del paciente también es una forma en la que podemos valorar que curso puede tener y se debe considerar dentro de los factores de riesgo. No se puede dejar de mencionar las comorbilidades de los pacientes, que se sabe son determinantes en la evolución de los pacientes.

En un estudio de revisión sistemática que incluye 41 estudios con 21 060 pacientes se demostró que los casos severos de COVID 19 se encuentran asociados con edad avanzada, género masculino, obesidad, historia de tabaquismo, hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), malignidad y enfermedad hepática crónica. El síndrome de insuficiencia respiratoria agudo (SIRA), estado de choque y lesión renal aguda fueron reportados como complicaciones que limitan la recuperación en los pacientes. (9)

En resumen, los pacientes con condiciones severas tienen una mayor tasa de complicaciones que aquellos que no tienen estas enfermedades previas. (9)

Factores demográficos

La edad se ha demostrado como un factor de riesgo bien establecido. A mayor edad más incidencia de casos severos. La edad media de pacientes que reciben cuidados intensivos fue mayor más alta en aquellos que no requirieron terapia intensiva. En pacientes hospitalizados, el porcentaje de casos severos varía de 19.8% a 49% en cohortes de adultos y solo 2.2% en cohortes pediátricas. Como ejemplo, en un estudio unicéntrico en estado unidos 83.8% de los pacientes que recibieron ventilación mecánica fueron masculinos; respecto a la interrupción de la ventilación mecánica se logró de manera exitosa en pacientes más jóvenes. (21)

En otro estudio de meta análisis se compararon factores de riesgo de 59 estudios con un total de 36 470 pacientes en el análisis. En este se encontraron los siguientes factores asociados a morbilidad por COVID 19: el sexo masculino tiene un mayor riesgo de infección comparado con las mujeres con un riesgo relativo (RR) de 1.08. Ser varón también tiene una mayor carga de padecer un cuadro severo con

un RR de 1.18, y mayor riesgo de requerir atención de unidad de cuidados intensivos con un RR 1.38 y también con un mayor riesgo de mortalidad (RR 1.5) (8)

Los análisis también muestran que los pacientes con edades de 70 años o más tiene mayor riesgo de infección (RR 1.65) y de infecciones severas (RR 2.05) con mayor riesgo de internamiento en la unidad de cuidados intensivos (RR 2.7) y de muerte comparado con los pacientes de menos de 70 años. (8)

Respecto de la etnia se ha documentado que los pacientes de ascendencia africana y del sureste asiático se encontraron con mayor riesgo de mortalidad comparado con la población caucásica. Un estudio en california demostró que los afroamericanos estaban predispuestos a padecer una enfermedad más severa con un reporte de Odds Ratio 2.1. En el reino unido se realizó un estudio de cohorte donde se observó un aumento de riesgo de hospitalizaciones en poblaciones con ascendencia negra o asiática. En resumen, la población afrodescendiente y otras minorías son afectadas de manera desproporcionada con un aumento de riesgo de hospitalización, así como de severidad y mortalidad. La posible asociación entre el estado socioeconómico debe evaluarse para clarificar si hay mayor riesgo de presentar formas severas de COVID19.

Comorbilidades

Las comorbilidades más comunes son la hipertensión y diabetes mellitus, seguidos de enfermedad cardiovascular. Ocasionalmente se correlaciona un curso severo con enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica. (10)

Hipertensión arterial: se ha observado más frecuentemente en casos de COVID19 severo comparado con pacientes sin cuadro severo. Se ha visto que la prevalencia de hipertensión es más alta entre pacientes con covid que ameritaron estancia en la UCI. Sin embargo, hay que tener en cuenta el aumento de la prevalencia de hipertensión en pacientes más añosos, sumando ambos factores es difícil establecer que factor tiene mayor impacto. Hay que señalar que los centros para prevención y control de enfermedades (CDC) establece que los sujetos con hipertensión pueden tener riesgo cuadro severo. (21)

El uso de bloqueadores de receptor de angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica en pacientes con infección por covid se asoció con menor mortalidad cuando se comparó con aquellos sin terapia con estos antihipertensivos. En otro estudio se demostró que los pacientes que tenían prescrito al menos 6 meses con IECA o ARA antes de tener la infección por covid, no se asoció con mayor susceptibilidad o mortalidad por COVID19. (21)

Diabetes: es una comorbilidad frecuente en pacientes con covid y se ha sugerido como factor de riesgo de presentar casos de COVID19 severos e incluso fatales. Un metaanálisis mostro que los pacientes con COVID19 y diabetes tienen mayor riesgo de formas severas con un riesgo relativo (RR) de 2.96. En un estudio de cohorte en estado unidos aquellos pacientes con antecedente de diabetes mellitus tuvieron un riesgo de admisión hospitalaria más elevado con un Odds ratio (OR) de 2.24. La hiperglucemia durante el tratamiento de covid en pacientes hospitalizados fue un factor de riesgo para muerte en pacientes con COVID19 con un HR 1.8. Más

aún individuos con debut de diabetes durante la hospitalización mostraron una mayor mortalidad. (21)

Obesidad: durante un estudio de corte de más de 400 mil pacientes con COVID19, los pacientes con obesidad estuvieron con aumento de riesgo para hospitalizarse y se presentar cuadro severo. Esto no se observó en pacientes entre 65 a 79 años, pero su efecto fue muy notable en pacientes menores de 50 años. (21)

Los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35kg/m² tuvieron un riesgo incrementado de admisión a la UCI en pacientes menores de 60 años. Fueron los masculinos con obesidad los que tuvieron mayor riesgo de resultados severos con un OR 5.66. Se observó también que el IMC arriba de 40kg/m² fue un factor de riesgo independiente asociado con mortalidad, y más pronunciada en pacientes menores de 50 años. De manera particular aquellos pacientes con esteatosis hepática tuvieron mayor riesgo con un OR de 6.32. (21)

Es de resaltar que la alteración en la pared torácica con reducción de la elasticidad lleva al daño en la función pulmonar, mayores niveles de estado pro inflamatorio y mayor riesgo de trombosis, todos participando en el incremento de riesgo para formas severas de COVID19. (21)

En otra revisión sistemática se documentaron factores de riesgo para un cuadro de COVID19 severo. Tabaquismo, un índice de masa corporal (IMC) alto, tiempo de espera prolongado antes de hospitalizarse son estilos de vida que se relacionan a mayor riesgo de enfermedad grave. Se describe también la mujeres pos menopáusicas, y por tanto mujeres con mayor edad. Algunas publicaciones especifican la edad mayor de 64 o mayor de 65 años. (10)

Enfermedad renal crónica: al momento se han reportado pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) preexistente están en mayor riesgo de muerte comparado con aquellos que no tienen dicha condición. En una revisión de pacientes con COVID19 que presentaron enfermedad renal en estadio terminal tuvieron mayor incidencia de mortalidad intrahospitalaria que aquellos sin COVID19.

Cáncer y quimioterapia: pacientes con cáncer y malignidad hematológica son más vulnerables debido a un compromiso del estado inmunológico. Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de enfermedad severa más alto que paciente sin ninguna comorbilidad, OR 3.61. Un estudio realizado en 585 pacientes con COVID19, 117 estuvieron con cáncer activo, este grupo en particular no se asoció con aumento de riesgo de admisión a la UCI, intubación o muerte. Hay conclusiones no concluyentes sobre el impacto del cáncer en la severidad de COVID19 que pueden asociarse con otras comorbilidades e inclusive una tendencia a mayor edad en los pacientes con cáncer. (21)

Inmunodeficiencia: los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen por lo común una disminución tanto la infección como de la forma grave de la enfermedad. Se puede atribuir a la supresión de la replicación viral del coronavirus por la terapia retroviral. Sin embargo, estos pacientes tienen una duración mayor de la enfermedad, la cual puede ser por su estado de inmunosupresión. Un meta análisis con 25 estudios y 252 pacientes coinfectados con VIH y SARS COV 2 mostro que 21.2% estuvieron en algún punto en un estadio severo. Como conclusión el VIH no está asociado con un aumento de la susceptibilidad para la infección por covid, sin embargo, hay alguna asociación como factor de riesgo para enfermedad severa y mortalidad. (21)

Indicadores de laboratorio

Diversos laboratorios y biomarcadores han demostrado que existe relación entre la severidad y mortalidad del COVID19. (21)

Leucocitos: durante el curso de la infección por SARS COV 2, hay elevación de leucocitos, y esta elevación es más marcada en pacientes severos y críticamente enfermos. Suele traducirse como un indicador de una respuesta inflamatoria prominente. Un metaanálisis también mostro que las formas severas de la enfermedad tienen mayor conteo leucocitario comparado con formas leves o moderadas. Un conteo de neutrófilos elevado al momento del ingreso se encontró en las formas severas. Se encontró como marcador de progreso del estado inflamatorio, el que exista un aumento del valor de neutrófilos acompañado de la reducción de linfocitos. El aumento de la relación neutrófilo – linfocito se ha reportado como un predictor independiente de severidad en estos pacientes. (21)

Linfocitos: una reducción sostenida del conteo de linfocitos es un indicador temprano de la severidad en los pacientes con COVID19. Esto puede estar ocasionado por unión viral, lesión inmunológica por medio de mediadores inflamatorios o salida de estas células hacia los tejidos inflamados. Muchos estudios también han reportado una caída más significativa en los casos graves comparado con las formas leves de la enfermedad. La proporción de pacientes con linfopenia que ameritaron ingreso a la UCI fue de 85% en un estudio de 41 pacientes con prueba confirmada para COVID19.

Los resultados de un metaanálisis de 28 estudios y 6449 con linfopenia definida en menos de 1500 linfocitos por microlitro, mostro que la linfopenia tiene el riesgo de tener una mala conclusión clínica hasta tres veces más. (26)

Lactato deshidrogenasa (LDH): su elevación se ha reportado ampliamente en pacientes con COVID19, y fue predominantemente más elevada en los casos más severos. De acuerdo con un meta análisis que incluyo 3117 pacientes hospitalizados con COVID19 el valor medio de LDH en pacientes con forma severa fue de 1.54 veces más que en los casos no severos. La correlación positiva entre LDH y la interleucina 6 (IL-6) la ha convertido en un candidato de seguimiento. También esta descrita su relación con la evolución hacia síndrome respiratorio agudo y mortalidad.

De forma notable se documentó una reducción gradual de LDH dentro los primeros 10 días de admisión en pacientes no críticos, pero en los casos severos y críticamente enfermos este periodo se extendió más. Se ha considerado a la LDH y la IL-6 como parámetros de laboratorio predictores independientes para valorar la severidad de la infección por SARS COV 2, en el que una disminución temprana puede relacionarse a mejores resultados. (21)

Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina: los casos severos de COVID19 están más predispuestos a padecer lesión renal aguda (LRA) que principalmente se observa con elevación del BUN y creatinina sérica. La prevalencia de pacientes hospitalizados con incremento de BUN y creatinina entre los casos severos fue de 13.1% y 14.4%, que es un valor muy superior a lo observado en casos menos graves. En un meta análisis con 25 278 pacientes con COVID19, niveles más elevados de BUN y creatinina se asociaron con casos severos. Añadido a esto la

aparición de LRA se presentó más temprano en los infectados por covid. Por lo tanto, ambos marcadores de la función renal deben considerarse como un índice importante para la estratificación del riesgo de la enfermedad severa. (21)

En un metaanálisis de 19 estudios con 365 pacientes se encontró que, se incrementaba significativamente la probabilidad hasta tres veces más de mala conclusión clínica en pacientes con elevación de la creatinina sérica por arriba de 1.5mg/dl comparado con pacientes que tenían buena evolución clínica (26)

Ferritina: niveles elevados de ferritina sérica se asocian con mortalidad y el desarrollo de formas severas de la enfermedad por COVID19. Un estudio con 141 pacientes con COVID19 reporto hiperferretinemia en todos los pacientes con forma severa al momento de admisión y en los casos leves se documentó valores en rangos de normalidad. Además, los pacientes con estancia en UCI tuvieron un valor 5.8 veces más elevado de ferritina que los casos leves. Un metaanálisis de 189 estudios observacionales con un total de 57 563 pacientes con COVID19 reportaron una diferencia significativa en los niveles medios de ferritina entre los pacientes que sobrevivieron y quienes no. Se ha planteado estrategias para reducir los niveles de ferritina como intercambio plasmático, hemofiltración y desferrioxamina, cuyo uso se está estudiando en pacientes con sepsis, aunque no hay evidencia sobre su efectividad en covid.

Algunas otras hipótesis menos robustas están relacionadas con aspectos sociológicos como la dieta, con consumo de fermentados, que conlleva a aumento de ácido láctico en la dieta y ocasionan aumento del funcionamiento en el sistema inmunológico como medida de protección a través de efectos en el microbiota intestinal. (7)

En este mismo sentido, se demostró en la segunda ola de contagios, ninguno de estos efectos protectores se asoció con menos casos de contagio, y por el contrario hubo un repunte de mortalidad. Se cree que esta asociación está vinculada con la nueva cepa viral y el bajo número de contagios en las primeras etapas de transmisión. (7)

Complicaciones

Entre las complicaciones, el SIRA, el choque y la lesión renal aguda fueron las tres potencialmente más letales, con clara indicación de ingreso a UCI. Adicionalmente otras complicaciones como la coagulación intravascular diseminada (CID), infecciones nosocomiales, arritmias y afección cardíaca fueron consideradas como causas de complicaciones al COVID 19. (9)

Ocho condiciones desarrolladas durante el curso de la infección por COVID 19 fueron encontrados como causa de mayor impacto de la enfermedad, estas son: falla orgánica, disfunción inmunológica, falla hepática aguda, hipoproteinemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, neumonía severa, respuesta inflamatoria severa no controlada y estado de hipercoagulabilidad. (10)

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRA): ocurre un daño alveolar difuso, que se divide en dos fases. En los primeros 10 días de la infección viral es la fase exudativa con formación de membranas hialinas. La segunda fase conocida como proliferativa se distingue por una proliferación de fibroblastos con la formación de una neumonía organizada, resultando en remodelación fibrosa del parénquima. (19)

El SIRA es una complicación fatal. La prevalencia estimada en un metaanálisis fue reportada en un 34%. La incidencia de SIRA asociado a COVID19 fue de alto riesgo en pacientes críticos. Además de que resulto en una mayor mortalidad. Se han reportado datos de hasta 60% de mortalidad. (24)

Para el desarrollo de SIRA algunos de los factores son la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, niveles iniciales de LDH, carga viral inicial, neutrofilia, así como disfunción orgánica y de la coagulación. En general se concluyó que un tercio de los pacientes con COVID19 pueden desarrollar SIRA. Se debe vigilar los marcadores que indican la progresión a SIRA, principalmente por parámetros gasométricos como la presión arterial de oxígeno (PaO_2), la relación de PaO_2 y la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2), conocida como PaO_2/FiO_2 y los cambios observados por imagen. Se debe tener en cuenta también los marcadores bioquímicos. (24)

En un metaanálisis el SIRA se demostró que es una complicación significativamente asociada a las formas severas de COVID19, con un OR de 6.52. La mortalidad en estudios iniciales de la pandemia mostraba rangos tan altos de 86 a 97% con ventilación mecánica invasiva. El tiempo inapropiado de ventilación mecánica, ya sea muy temprano o muy tardíamente, la ocurrencia de neumonías asociadas a la ventilación y la sobrecarga de trabajo en el personal médico deben tomarse en cuenta como factores que potencian la mortalidad en los pacientes que cursan con este síndrome. (23)

En un estudio donde se valoró el uso de cánula nasal de alto flujo para manejo de SIRA, encontró que la mayoría de los pacientes con PaO_2/FiO_2 menor de 300 contaron con una mortalidad de 31%. (25).

Desordenes de coagulación: se caracteriza por la elevación del dímero D (DD) con reducción en el conteo plaquetario, prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activado, elevación de los niveles de fibrinógeno, y otros factores de coagulación. Un metaanálisis de nueve estudios y 1105 pacientes confirmo aumento en los niveles de DD y del tiempo de protrombina. Otra revisión de 1207 pacientes con COVID19 mostro que niveles de tiempo parcial de tromboplastina activado más de 37 segundos tienen más riesgo de complicaciones cardiovasculares con un OR de 3.07. (21)

Otro aspecto de la coagulación es el sangrado. Estos fueron más frecuentes en pacientes con formas severas de la enfermedad asociado con el uso de anticoagulantes. Datos de sangrado mayor solo ocurrieron en pacientes críticos. (21)

El tromboembolismo es una complicación que tienen más riesgo de presentar los pacientes con COVID19. Se cree esta ocasionado por lesión endotelial y estado de inmovilidad. La prevalencia de tromboembolismo en estos pacientes es más probable que se infraestime. En un estudio de Nueva York con 3334 pacientes con COVID19 la incidencia de eventos trombóticos realizados por métodos clínicos, fue de 16%. Finalmente, estos episodios se acompañaron de mala evolución y en pacientes críticos. Estos pacientes también evolucionan con hipoxemia y peores resultados finales.

Como conclusiones podemos comentar que los pacientes con cuadro severo se encuentran con disminución del conteo de linfocitos, seguido por un incremento en el valor del dímero D (DD), aumento de leucocitos, aumento de neutrófilos, aumento de aspartato aminotransferasa (AST), elevación de la proteína C reactiva (PCR),

elevación de la alanino aminotransferasa (ALT) y baja saturación de oxígeno. Otros parámetros clínicos menos robustos en su asociación con curso severo de la enfermedad fueron el incremento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), trombocitopenia, imagen por tomografía computarizada (TAC) de tórax con puntaje severo, aumento en el valor de la interleucina 6 (IL-6) (10). En relación a factores de riesgo asociados con mayor mortalidad se describen los siguientes: el más común fue la edad avanzada. Seguido del género masculino, comorbilidades, siendo la más relevante la hipertensión arterial, posteriormente diabetes mellitus, y enfermedad coronaria. (10)

Eficacia de las vacunas contra COVID 19.

Desde la declaración de pandemia, muchas vacunas se han evaluado y se les ha garantizado su uso de emergencia. Los ensayos clínicos de fase III han mostrado gran efectividad de muchas de estas plataformas. (27)

Recientemente una serie de estudios han reportado la efectividad de las vacunas en un contexto de aplicación en el mundo real y no en ensayos clínicos. Como ejemplos más predominantes se encuentra la efectividad documentada en Israel de un 92% para la vacuna de Pfizer después de aplicar la segunda dosis. En el reino unido con la aplicación de la primera dosis de la vacuna Aztra Zeneca se logró una efectividad de 73%. En el caso de la vacuna Sinovac en Chile se vio una efectividad de 66.96% después de la segunda dosis. (27)

En la revisión de un metaanálisis con 51 estudios de 14 países los reportes de efectividad de las vacunas contra COVID19. En un análisis por subgrupos por marca de vacunas sugieren que las marcas actualmente aprobadas tienen un buen efecto

protector contra la mayoría de los eventos relacionados a COVID19, especialmente los críticos. De manera resumida la efectividad se mostró con los siguientes porcentajes 91.2% para la plataforma de Pfizer, 98.1% para la vacuna de Moderna, 65.7% para la CoronaVac. (27)

En pacientes con dosis completa se comprobaron menos hospitalizaciones, menos cuadros severos. También como hallazgo interesante es que el incremento de tiempo inter dosis optimiza la cobertura, estrategia que puede controlar la dispersión de nuevas variantes de SARS COV 2. (27)

En otro estudio se analiza la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas contra COVID 19. Este estudio se utilizaron 25 estudios con 19 ensayos clínicos aleatorizados (RCT), 2 ensayos clínicos no aleatorizados y 3 estudios observacionales. (11)

La eficacia de los virus con vector de adenovirus fue de 73% y de las vacunas de mRNA fue de 85% en pacientes mayores de 18 años. No hay reportes de pacientes de menos de 16 años. (11)

La producción de anticuerpos neutralizantes contra los dominios de unión del virus contra SARS COV 2 en más del 90% de los pacientes vacunados se reportó dentro de los primeros 30 días en la primera dosis o segunda dosis de la vacuna. Los estudios sugieren que las vacunas mRNA y de los de vectores de adenovirus proveen protección moderada a alta en pacientes mayores de 18 años. (11)

Un estudio de metaanálisis mostro que el declive de la eficacia de la vacuna contra la forma severa de COVID19 fue menor que para la forma sintomática de la enfermedad. En la mayoría de los estudios la eficacia de la vacuna fue mayor de

70% hasta 6 meses después de la aplicación para las formas graves y en caso de las vacunas de ARNm más del 80% de efectividad. Sin embargo, después de este periodo se vio una caída en la efectividad de 9.5 a 10 puntos porcentuales. Mas drástica fue la caída de la efectividad contra la forma sintomática de la enfermedad, con un promedio de 21 puntos porcentuales. (28). Hay tres posibles puntos que explican esto: una reducción de la efectividad contra las nuevas variantes, disminución de la inmunidad por pérdida de la protección inducida por la vacuna. (28).

Respecto de la efectividad contra las variantes del virus, se evaluó por metaanálisis siete estudios para comprobar la efectividad de la vacuna Pfizer contra la variante Delta de SARS COV 2. Se revelo un efecto protector significativo contra la variante al día 21 de la primera dosis de la vacuna con un 55% de efectividad. Se concluyo que la plataforma de Pfizer ofrece una protección sustancial en un contexto de la vida real. El porcentaje aumento hasta 81% cuando se completó el esquema a dos dosis. (29)

En otro estudio de metaanálisis se valoró las características de las vacunas en los ensayos clínicos para estimar su eficacia, efectos adversos e inmunogenicidad. Un total de 25 RCT con 58 889 casos de vacunación se incluyeron en la revisión. En total la efectividad de las vacunas mRNA tuvo un 94.6% de efectividad en la fase III de los RCT, mientras que las de vector de adenovirus fu de 80.2%. entre los efectos adversos se observó con mayor frecuencia en los sujetos que recibieron vacunas de mRNA con datos de diarrea, y artralgias. (12)

Para valorar la eficacia de una dosis contra dos dosis se obtuvieron resultados de un metaanálisis de la vacuna Astra Zeneca. Una dosis estándar, de la vacuna

ChAdOx1 tiene una eficacia de 76% contra la forma sintomática de la infección por SARS COV 2 en los primeros 90 días de vacunación sin una reducción de la efectividad durante este periodo. No está claro que tanto puede continuar esta protección con una sola dosis. Por lo tanto, se recomienda una segunda dosis. (32)

Una segunda dosis de la vacuna Aztra Zeneca produce un incremento de anticuerpos neutralizantes y es probablemente necesario para una protección de larga duración. Posterior a su aplicación se logró una eficacia de 81.3% y comprobado por un periodo de hasta 12 semanas. En general se concluyó que la efectividad se reduce conforme la diferencia de tiempo entre la primera y segunda dosis es más corta. (32)

Un estudio busco valorar la efectividad de la vacuna y su duración contra el SARS COV 2. Se revisaron 18 estudios, antes de la aparición de la variante Ómicron. Se incluyeron 78 vacunas entre ellas la Pfizer BioNTech, Moderna, Janssen y Aztra Zeneca. Para la enfermedad sintomática la eficacia de la vacuna disminuyo un 24.9% en pacientes de todas las edades y un 32% en pacientes mayores. (13)

Se concluyo que la efectividad de la vacuna contra la enfermedad severa permaneció alta, aunque disminuyo su eficacia en un periodo de 6 meses después de un esquema completo. En contraste la eficacia contra la infección y enfermedad sintomática se redujo un 20 a 30% en 6 meses. (13)

Al momento de valora la inmunogenicidad, se ha documentado que las vacunas de mRNA y de vector viral muestran buena protección al montar una respuesta que permite la producción de anticuerpos contra los sitios de unión del virus. Además de facilitar la respuesta celular mediada por los linfocitos T. Se concluye que al

momento las vacunas contra COVID19 son la intervención más efectiva para contener la pandemia. (30)

En una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios en los que se incluyeron casi 7 millones de pacientes se demostró una disminución de la inmunidad contra SARS COV 2 de un 83% de al mes de haber recibido la vacuna, hasta un 22% a los cinco meses o más después de haber recibido un esquema completo de vacunación. Tendencias similares se observaron para las formas sintomáticas de la infección. (31)

La efectividad de la vacuna se comportó con una caída más rápida en pacientes mayores de 65 años. El mecanismo de acción de la vacuna tiene efecto sobre el tiempo de efectividad, en este sentido las de mayor duración son las vacunas de ARNm. (31)

En términos del COVID19 severo los datos aportan información robusta que la protección persiste con el tiempo. Un análisis combinado dio una efectividad de 90% a cinco meses pos vacunación. Se ha llegado a la conclusión de que se requiere de dosis de refuerzo para lograr las metas de salud pública en términos de la efectividad de la vacuna, especialmente aquellos mayores de 65 años. (31)

JUSTIFICACIÓN

La vacunación es una de las medidas más efectivas para reducir el riesgo de contagio, prevenir la aparición de formas graves y críticas de enfermedades infecciosas. Está bien documentada la eficacia e inmunidad que provee un esquema completo de vacunación, y en el caso particular del SARS COV 2, son necesarias por lo menos dos dosis para lograr la mejor efectividad. A pesar de que hay al momento en nuestra población, pacientes con esquema completo de vacunación contra COVID19, la aparición de casos reincidentes y de pacientes con infección por COVID 19 sintomática e incluso en algunas ocasiones de casos severos y críticos de población previamente vacunada hace necesario lograr una mejoría en la comprensión de la eficacia, y que factores se relacionan para una menor duración o efectividad de las diferentes vacunas utilizadas en nuestra población.

La adquisición de mejores conocimientos sobre la eficacia y que factores de riesgo están asociados al desarrollo de formas graves del COVID19 puede permitirnos identificar a estos pacientes de forma temprana, y tomar las medidas de prevención más adecuadas, y no considerar que la vacunación, es un factor de protección y seguridad definitivo; por lo que son necesarios realizar estudios que incluyan los que factores de riesgo son los de mayor importancia, que manifestaciones clínicas pueden identificarse en los primeros momentos de la enfermedad y que asociación puede encontrarse con el desarrollo de la enfermedad sintomática y principalmente de la severa y de pacientes críticos.

Con este contexto previo se vuelve fundamental y de primera importancia un estudio que pueda demostrar si existe una relación entre un paciente vacunado, y los principales factores de riesgo que determinan la evolución a un cuadro severo por COVID 19.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué diferencia hay en la severidad clínica de los pacientes con una dosis y dos dosis de vacuna contra SARS COV 2 en sus diferentes plataformas y cual es su asociación con los factores de riesgo del paciente?

HIPÓTESIS

Existe diferencia en la severidad del cuadro clínico de los pacientes con COVID19 y antecedente de una dosis o dos dosis de vacunación.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe diferencias en la severidad de la enfermedad en pacientes hospitalizados con infección por SARS COV 2 dependiendo el tipo de vacuna utilizada y numero de dosis para su inmunización y que asociación existe con los factores de riesgo.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar las características clínicas y de laboratorio al momento de ingreso de los pacientes con infección por SARS COV2 con esquema de vacunación completo o incompleto
2. Identificar los factores de riesgo presentes en los pacientes con infección por SARS-Cov-2 con esquema de vacunación completo o incompleto
3. Identificar si existe diferencia en los requerimientos de apoyo ventilatorio invasivo vs no invasivo entre las diferentes vacunas utilizados y el número de dosis aplicadas.
4. Identificar las características de los pacientes que requieren apoyo ventilatorio invasivo vs no invasivo

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio transversal retrospectivo y analítico.

DEFINICION DE LA POBLACION

Pacientes mayores de edad hospitalizados en área covid del hospital Juárez de México con cuadro clínico de infección por SARS COV 2.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes ambos sexos
2. Edad entre 18 y 85 años.
3. Que hayan recibido al menos una dosis de vacunación contra SARS COV 2
4. Hospitalizados por infección por SARS-Cov-2 con prueba positiva.
5. Paciente hospitalizado en área covid con médicos de medicina interna.
6. Paciente que este hospitalizado el 1 de julio de 2021 y con ingreso hasta el 31 de diciembre de 2021.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Que hayan sido hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos
2. Que hayan tenido infección previa por SARS-Cov-2

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes hospitalizados en área covid que no estén a cargo de medicina interna

2. Pacientes con prueba indeterminada para SARS COV 2
3. Pacientes con cuadro respiratorio no exclusivo de enfermedad por COVID19.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con datos incompletos

TAMAÑO DE MUESTRA

A conveniencia, pacientes con diagnóstico positivo de COVID19 y con antecedentes de al menos una dosis de vacuna hospitalizados entre el periodo de Julio 2021 a diciembre de 2021.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES	
Vacuna	<p>Conceptual: sustancia destinada a estimular la respuesta del sistema inmunitario a través de una preparación de antígeno, que permite la capacidad de generar la producción de anticuerpos y posterior reconocimiento del antígeno dentro del organismo.</p> <p>Operativa: por mecanismo de acción de la vacuna.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vacuna ARNm: vacuna en la cual se emplea ácido ribonucleico para lograr el desarrollo de la respuesta inmune.• Vacuna de vector viral: vacuna en la que se utiliza un vector viral para introducir material genético que codifica un antígeno deseado en las células del hospedador.• Vacuna virus vivos inactivados: vacuna que utiliza el virus de forma debilitada del germen que causa la enfermedad contra la que busca inmunizarse.

	<ul style="list-style-type: none"> • Vector viral: Virus modificado que hace de vehículo para introducir material genético exógeno en el núcleo de la célula. <p>Tipo de variable: Cualitativa nominal</p> <p>Escala de Medición: Presente o Ausente.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DEPENDIENTES	
Severidad de COVID	<p>Conceptual: grado de afectación orgánica y sistémica ocasionado por infección del virus SARS COV 2.</p> <p>Operativa: afección orgánica medido a través de cuatro grados principales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad no grave: ausencia de todo signo de COVID grave o crítica. - Severa: se define por la presencia de cualquiera de los siguientes; saturación menor de 90%, en condiciones ambientales, frecuencia respiratoria

	<p>más de 30 rpm, signos de dificultad respiratoria.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crítica: cuenta con criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda, septicemia, choque séptico, u otras afecciones que requerirían tratamiento de soporte vital como ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) o tratamiento con vasopresores. <p>Tipo de variable: cualitativa ordinal</p> <p>Escala de medición: No grave, severa y crítica.</p>
<p>Factor de riesgo</p> <p>Obesidad</p>	<p>Conceptual: estado patológico caracterizado por la acumulación excesiva de tejido adiposo y generalizada en el cuerpo.</p> <p>Operativa: índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m²</p>

	<p>Tipo de variable: cualitativa nominal</p> <p>Escala de medición: presente o ausente</p>
<p>Factor de riesgo</p> <p>Enfermedades cronicodegenerativas</p>	<p>Conceptual: todo estado patológico causante de un desgaste físico y/o mental en las personas que las padecen, al provocar un desequilibrio que afecta tejidos, órganos y sistemas.</p> <p>Operativa: Cuando el paciente cuente con diagnóstico previo de patología crónica principalmente pero no limitándose a Diabetes mellitus, hipertensión arterial.</p> <p>Tipo de variable: cualitativa nominal</p> <p>Escala de medición: presente o ausente.</p>
<p>Factores de Riesgo</p> <p>Edad</p>	<p>Conceptual: tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.</p>

	<p>Operativa: número de años que ha cumplido el paciente desde su nacimiento, punto de corte 50 años.</p> <p>Tipo de variable: cualitativa nominal</p> <p>Escala de medición: presente o ausente</p>
<p>Factores de Riesgo</p> <p>Variables Clínicas</p> <p>Saturación de Oxígeno</p>	<p>Conceptual: valor de oxígeno en sangre transportado en el total de hemoglobina del paciente expresado en porcentaje y medido a través de oximetría.</p> <p>Operativa: Porcentaje de saturación de hemoglobina.</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa discreta</p> <p>Escala de medición: 0 a 100%</p>
<p>Factores de riesgo</p> <p>Variables de laboratorio</p> <p>Lactato Deshidrogenasa (LDH)</p>	<p>Conceptual: Enzima presente en múltiples tejidos, encargad de reacciones de reducción. Se utiliza como marcador de respuesta inflamatoria</p>

	<p>Operativa: marcador inflamatorio obtenido por muestra sérica.</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa</p> <p>Escala de medición: mg sobre decilitro.</p>
<p>Factores de riesgo</p> <p>Variables de laboratorio</p> <p>Linfocitos</p>	<p>Conceptual: tipo de célula de familia linfoide con participación en procesos inflamatorios e infecciosos</p> <p>Operativa: marcador de severidad cuando hay presencia de linfopenia.</p> <p>Tipo de variable: cuantitativa</p> <p>Escala de medición: menor a 1000 μL se considera linfopenia.</p>
<p>Factores de riesgo</p> <p>Variables de laboratorio</p> <p>Creatinina</p>	<p>Conceptual: producto de eliminación de la creatina, utilizado como marcador de función renal.</p> <p>Operativa: biomarcador de uso frecuente para determinar lesión renal aguda.</p>

	<p>Tipo de variable: Cuantitativa</p> <p>Escala de medición: >1.3 se considera como lesión renal aguda.</p>
<p>Factores de Riesgo</p> <p>Variable de Severidad</p> <p>PaO2</p>	<p>Conceptual: nivel de oxígeno presente en la sangre, unido a la hemoglobina.</p> <p>Operativa: marcador utilizado para valorar que paciente cursa con hipoxemia.</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa</p> <p>Escala de medición: <60 mmHg se considera hipoxemia</p>
<p>Factores de riesgo</p> <p>Variables de severidad</p> <p>PaO2/FiO2</p>	<p>Conceptual: relación de PaO2 y fracción inspirada de oxígeno, como marcador de severidad y compromiso del intercambio respiratorio</p> <p>Operativa: marcador de severidad para determinar gravedad de cuadro respiratorio</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa ordinal</p>

	<p>Escala de medición: >300 normal, 299 a 200: hipoxemia leve, 199-100: hipoxemia moderada, <100: hipoxemia grave.</p>
<p>Factores de riesgo</p> <p>Variables de severidad</p> <p>Estancia hospitalaria</p>	<p>Conceptual: numero de días que un paciente permanece en cama de hospitalización</p> <p>Operativa: días de hospitalización.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa ordinal.</p> <p>Escala de medición: >10 días se considera estancia prolongada</p>
<p>Factores de Riesgo</p> <p>Criterio de Severidad</p> <p>Asistencia Mecánica Ventilatoria</p>	<p>Conceptual: Soporte externo con uso de ventilador mecánico para mantener la función ventilatoria del paciente.</p> <p>Operativa: uso de ventilador mecánico.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa nominal</p> <p>Escala de medición: presente o ausente</p>

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se ingresarán a una base de datos a aquellos pacientes que se encuentren en sala de hospitalización de adultos a cargo de medicina interna, que cuenten con una prueba positiva de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para SARS-COV-2 positiva.

Se capturarán datos demográficos como sexo, edad, peso, talla, IMC. Los factores de riesgo a evaluar son comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión), edad mayor de 50 años y obesidad con IMC > 30 Kg/M2. Las características clínicas incluyen, saturación de oxígeno, presión parcial de oxígeno, índice de presión parcial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno. Se consignará el tipo de asistencia mecánica ventilatoria (AMV) invasiva, no invasiva, así como el máximo requerimiento de oxígeno durante la hospitalización. También se registrará los días de estancia hospitalaria, y mortalidad. La captura de datos se realizará en programa Excel versión para Windows 2110. Se complementará la recolección de datos con la revisión de expedientes del archivo clínico del hospital Juárez de México.

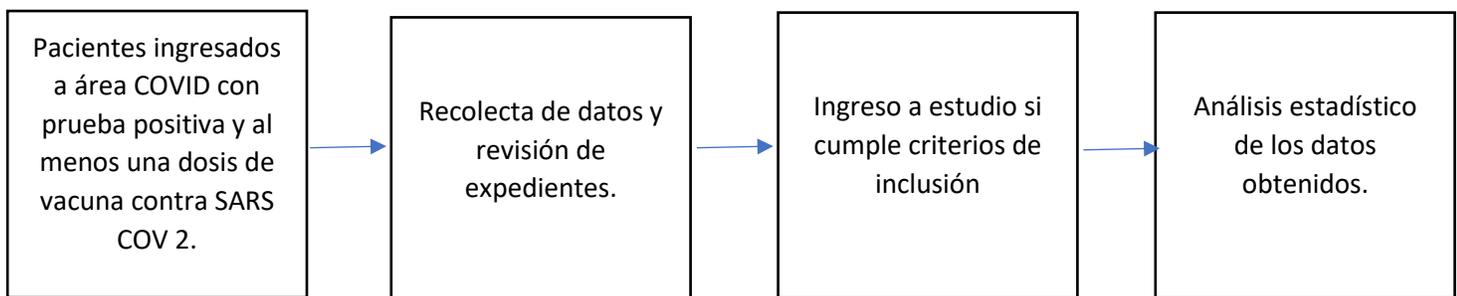


FIGURA 1. Diagrama de flujo de procedimientos

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se utilizó estadística descriptiva para las variables estudiadas. Para la comparación de variables se emplearán pruebas de normalidad y posteriormente, la prueba de chi cuadrada. La relación entre variables se determinará con el coeficiente de correlación de Pearson. Se considera un nivel de significancia estadística aquellos valores de $p < 0.05$. El análisis de datos se realizará con el programa estadístico SPSS Statistics versión 26.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 97 pacientes que tenían al menos una dosis de vacuna contra SARS COV 2 y que fueron hospitalizados en área covid a cargo del servicio de Medicina interna. Se incluyeron a los pacientes que se encontraban hospitalizados a partir del día 1 de julio de 2021 y con ingreso hasta el día 31 de diciembre de 2021. Del total de pacientes se eliminaron los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, entre ellos se dejaron fuera del análisis a 25 pacientes que se reportaron con prueba negativa; de los cuales 4 tenían cuadro respiratorio no asociado a COVID, sin de origen cardiaco, 6 con enfermedad renal crónica con datos de sobrecarga, y 2 con infección por Pneumocistis Jirovecci que condicionaba los síntomas respiratorios. Los 13 pacientes restantes aun con síntomas respiratorios se reportaron con prueba PCR negativa por lo que no descartaron para continuar con el protocolo de investigación. Al final se incluyeron

2 pacientes que fueron cambiados a la unidad de cuidados intensivos y se manejó como alta del servicio, sin embargo, se perdió su seguimiento y desenlace clínico, recordando que los parámetros valorados fueron al ingreso por lo que se continuo con su participación en la base de datos. Finalmente fueron un total de 72 pacientes los que entraron para realizar el análisis estadístico.

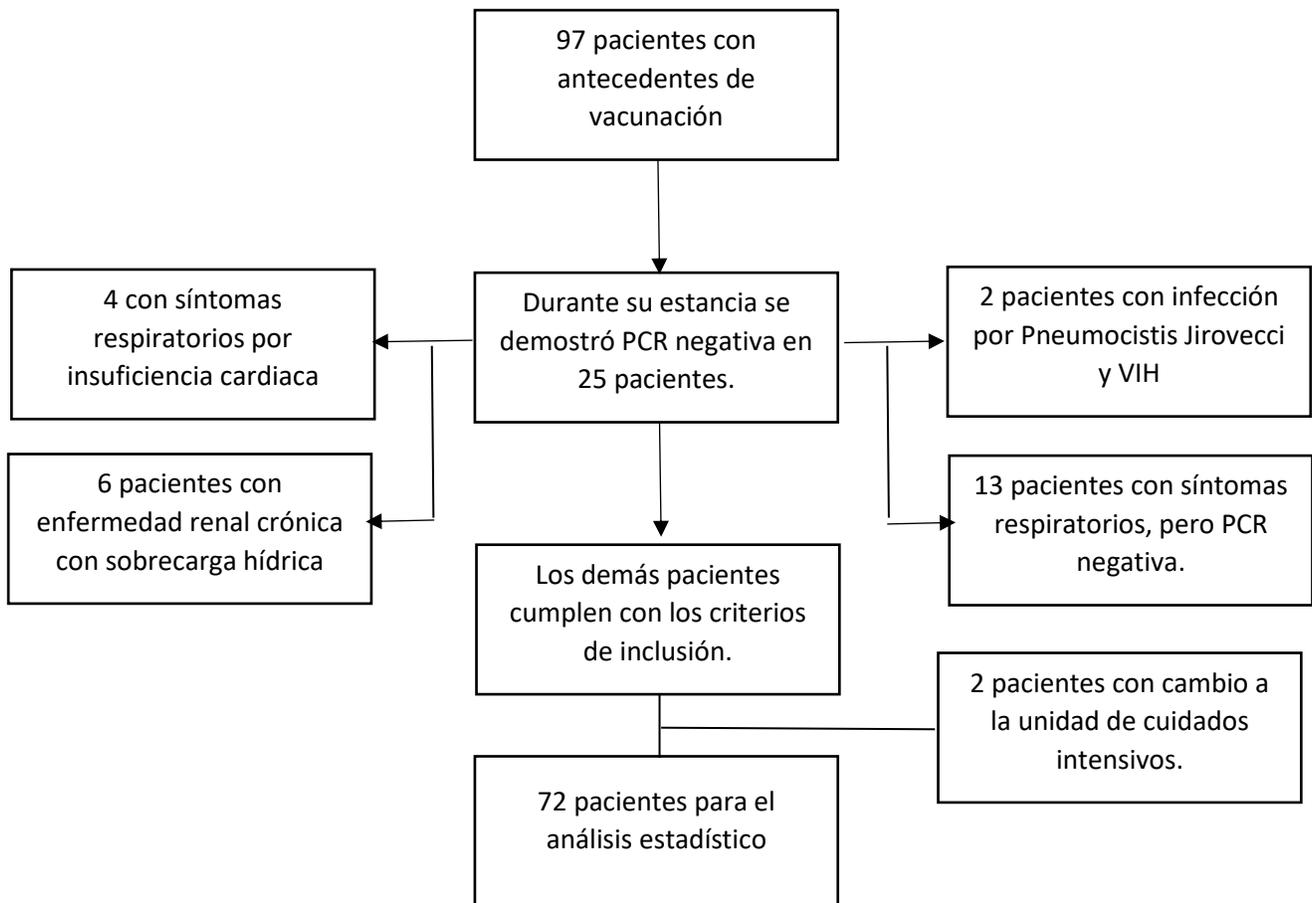


FIGURA 2. Diagrama de flujo de pacientes

Características demográficas de los pacientes.

Dentro de la evaluación de la población estudiada se analizaron 72 pacientes con una distribución normal determinada por prueba de curtosis y asimetría. De las

características de los pacientes se describe que del total de pacientes (n =72), se distribuyen por género en 26 femeninos (36.1%) y 46 masculinos (63.9%). Respecto de la edad, se obtiene un valor mínimo de edad de 25 años y un máximo hasta los 85 años, con una media de 58 años, mediana de 56.5 y una moda de 68 años. El rango de edad queda de 60 años. La desviación estándar respecto de la media fue de 14 años.

De las medidas de somatometría se encontró que el mínimo de peso fue de 50 kg y un máximo de 120 kg con una media de 79.4kg, y desviación estándar de 13.2 kg. El rango fue de 70 kg. En cuanto a la talla el mínimo fue de 1.40m y máximo de 183m, con una media de 1.63m, se calculó la desviación estándar en 0.95m. La valoración del índice de masa corporal (IMC) con una media de 29.73 kg/m², desviación estándar de 4.6kg/m² y un rango de 20.53.

Respecto de las comorbilidades estuvieron presentes en 46 pacientes (63.8%) con la distribución de género de 19 mujeres (73.1%) y 27 varones (58.7%), la comorbilidad más prevalente en la muestra fue la hipertensión arterial con 29 pacientes (40.7%), seguido de la diabetes mellitus presente en 28 pacientes (38.8%), seguido de enfermedades tiroideas con 6 pacientes (5 pacientes con hipotiroidismo y uno con hipertiroidismo), EPOC y asma en 4 pacientes (3 pacientes con EPOC y uno con asma), enfermedades reumatológicas en 3 pacientes (2 con gota y uno con artritis reumatoide), enfermedad renal crónica en 2 pacientes e insuficiencia cardiaca en un único paciente.

Por grupo de edad las comorbilidades fueron más prevalentes en los mayores de 50 años, con 35 casos (48.6%), comparado con los 11 casos en los menores de 50

años (15.27%) y 26 pacientes sin comorbilidades en ambos grupos de edad (36.1%). Considerando las dos comorbilidades más prevalentes que fueron hipertensión arterial y diabetes se observó su mayor prevalencia en el grupo de mayores de 50 años, siendo 23 pacientes (79%) de los pacientes con hipertensión y 21 pacientes (75%) en el caso de diabetes mellitus. De las comorbilidades solamente las enfermedades tiroideas fueron más prevalentes en los menores de 50 años, con 4 casos (66.6%) respecto de dos casos en los mayores de 50 años. Las características demográficas se resumen en la tabla 1.

Características de la vacunación

De la muestra, la distribución de la plataforma de vacuna fue la siguiente: Aztra Zeneca en 35 pacientes (48.6%), Sputnik 24 pacientes (33.3%), Pfizer en 6 pacientes (8.3%), Sinovac en 5 pacientes (6.9%) y cansino en 2 pacientes (2.7%). Los dos pacientes con vacuna Moderna no entraron al análisis final al tener PCR negativa.

Respecto al número de dosis se distribuyó la población como sigue: pacientes con una única dosis fueron 36 (50%), pacientes con dos dosis 36 (50%). De estas las plataformas se dividieron la siguiente manera: única dosis para Pfizer un paciente, Aztra Zeneca 18 pacientes, Sputnik 13 pacientes, Sinovac 2 pacientes, Cansino 2 pacientes; segunda dosis para Pfizer 5 pacientes, Aztra Zeneca 17 pacientes, Sputnik 11 pacientes, Sinovac 3 pacientes, Cansino 0 pacientes.

Se pueden revisar los datos en la tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas de la muestra		
Genero		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	26	36.1%
Masculino	46	63.9%
Edad		
Media	59.38 años	
Mediana	56.5 años	
Moda	68 años	
Desviación estándar	12.98	
Grupos de edad		
	Frecuencia	Porcentaje
< 50 años	21	29.2%
>50 años	51	70.8%
Peso		
Media	79.48 kg	
Mediana	79.50 kg	
Moda	75.00 kg	
Desviación estándar	13.29	
Talla		
Media	1.63 m	
Mediana	1.64 m	
Moda	1.60 m	
Desviación estándar	0.09	
IMC		
Media	29.73	
Mediana	28.81	
Moda	29.95	
Desviación estándar	4.60	
Comorbilidades		
	Frecuencia	
Hipertensión arterial	29 pacientes	
Diabetes mellitus	28 pacientes	
Enfermedad tiroidea	6 pacientes	
EPOC y asma	4 pacientes	
Enfermedades reumatológicas	3 pacientes	
Enfermedad renal crónica	2 pacientes	

Tabla 2. Características de la vacunación		
Plataforma de vacuna	Frecuencia	Porcentaje
Aztra Zeneca	35	48.6%
Sputnik	24	33.3%
Pfizer	6	8.3%
Sinovac	5	6.9%
Cansino	2	2.7%
Numero de dosis	Frecuencia	Porcentaje
Una dosis	36	50%
Dos dosis	36	50%

Hallazgos del estudio

Se realizaron pruebas cruzadas de variables cualitativas por método del estadístico Chi cuadrada para valorar las características de los parámetros clínicos al ingreso y la relación que se observa con el número de dosis de vacuna y posteriormente con el tipo de vacuna.

Numero de dosis de vacuna

El primer parámetro que se valoro fue la relación entre el número de dosis con la PaO₂ de ingreso, con un resultado que fue no significativo, se estableció como punto de corte 60 mmHg para determinar hipoxemia al ingreso. De los pacientes con una única dosis 18 pacientes (50%) ingresaron con hipoxemia y 18 pacientes ingresaron sin hipoxemia. La misma distribución se observó en pacientes con dos dosis. Dado que no existen diferencias en la distribución de los pacientes no se observó una significancia estadística. Se hizo una valoración similar en relación a la PaO₂/FiO₂ donde se evidencio criterio de severidad por un valor menor de 100, en 15 pacientes con una única dosis (41.6%) y en 13 pacientes con dos dosis (36.1%),

sin embargo, nuevamente el valor de P fue superior a 0.05 por lo que no se pudo establecer significancia estadística.

El segundo parámetro a valorar fueron los marcadores bioquímicos. Los valores de LDH se establecieron como factor de riesgo cuando fueron superiores a 400 mg/dl. En los pacientes con una única dosis, se encontraron 15 pacientes con valores superiores a 400 mg/dl (41.6%), se encontraron 18 pacientes (50%) con dos dosis de vacuna, con valores elevados de LDH. Se obtuvo un valor de P de 0.31, por lo que no se pudo establecer significancia estadística.

Al valorar los linfocitos se estableció <1000 células/ μ L como punto de corte para considerarlo factor de riesgo, en pacientes con una única dosis 24 sujetos mostraron linfopenia (66.6%) y 27 pacientes con dos dosis (75%) presentaron linfopenia. En este caso el valor de P fue de 0.43 por lo que no se establecieron diferencias.

Los valores de creatinina se establecieron con la definición de 1.3 para lesión renal aguda como factor de riesgo, se encontró 8 pacientes con dosis única de vacunación (22.2%) con un valor superior a 1.3, mientras que 6 pacientes con dos dosis (16.6%) presentaron esta característica. El valor de P fue de 0.55 sin significancia estadística.

El tercer parámetro valorado fue el requerimiento ventilatorio durante su estancia hospitalaria, se encontró que 16 de 36 pacientes con una dosis requirieron de ventilación mecánica (44.4%), mientras que 14 de 36 pacientes requirieron de ventilación mecánica con dos dosis de vacunación (38.8%), con un valor de P de 0.875, por lo que no se encontró diferencia estadística.

El tiempo de estancia hospitalaria se determinó como otro factor de severidad. Pacientes con estancias de más de 10 días se consideraron como un cuadro prolongado de COVID. En el caso de pacientes con una dosis se encontró una estancia prolongada en 18 pacientes (50%) y 20 pacientes con dos dosis (55.5%), el valor de P fue de 0.63.

Finalmente se valoró la conclusión de su estancia hospitalaria entre alta y defunción, en el grupo de dosis única de vacuna como de dos dosis un porcentaje de mortalidad de 38.8% y no se pudo evaluar diferencias al tener la misma frecuencia.

Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Numero de dosis de vacuna			
Modalidad de oxígeno suplementario			
Numero de Dosis	Puntas nasales	MR / PNAF	Ventilación mecánica
Primera dosis	6 pacientes	14 pacientes	16 pacientes
Segunda dosis	6 pacientes	16 pacientes	36 pacientes
Presión arterial de oxígeno			
	<60 mmHg	>60mmHg	
Primera dosis	18	18	
Segunda dosis	18	18	
Valor de LDH			
	<400 mg/dl	>400mg/dl	
Primera dosis	19	15	
Segunda dosis	18	18	
Días de estancia hospitalaria			
	<10 días	>10 días	
Primera dosis	18	18	
Segunda dosis	16	20	
Egreso del paciente			
	Alta	Defunción	Egreso a UCI
Primera dosis	21	14	1
Segunda dosis	21	14	1

Se valoro las comorbilidades, limitándose a las más prevalentes.

En el caso de la hipertensión arterial (n=29) 18 pacientes requirieron ventilación mecánica, 10 con la segunda dosis. Los valores de LDH superiores a 400 se registraron en 14 pacientes, 9 de ellos con la segunda dosis. La mortalidad fue de 15 pacientes, 9 con la segunda dosis. En todos los casos la P fue no significativa.

De los pacientes con diabetes mellitus (n=28) se encontró que fueron en total 14 pacientes con requerimiento de ventilación mecánica avanzada (50%), 6 de estos pacientes contaban con una dosis y 8 con dos dosis. El valor de P fue de 0.37. De los pacientes con diabetes, 13 pacientes (46%) tuvieron una LDH mayor a 400, 4 con la primera dosis y 9 con la segunda dosis de la vacuna. Se encontró una P de 0.33. Finalmente, las defunciones reportadas en este grupo fueron 12 pacientes (42%) de estos 7 pacientes contaban con la segunda dosis. Se registro un valor de P de 0.16.

En el caso de la obesidad (definida como un IMC>30kg/m²) se encontraron los siguientes resultados: de los pacientes con obesidad (n=28), 12 requirieron ventilación mecánica invasiva (42.8%) 5 pacientes con una dosis, 7 pacientes con dos dosis. Se obtuvo un valor de P de 0.73.

Se encontró un valor superior a 400 mg/dl de LDH en 9 pacientes (32.1%), 3 con una dosis y 6 pacientes con dos dosis. El valor de P fue de 0.22 considerándose no significativo estadísticamente

La mortalidad en los pacientes con obesidad fue de 11 pacientes (39.2%), de estos 4 con una dosis y 7 pacientes con dos dosis de vacuna. La significancia se calculó con el valor de P en 0.35.

Plataforma de vacuna utilizada

Se valoro los parámetros de ingreso con el tipo de plataforma utilizada.

En primer término, se valoró la PaO₂ de ingreso, los pacientes con la plataforma Pfizer mostro 4 pacientes con hipoxemia (66.6%), los pacientes con hipoxemia y Aztra Zeneca tuvieron 17 casos (48.5%), 13 pacientes con Sputnik (54%), 1 paciente con Sinovac (20%), 1 paciente con cansino (50%) mostraron hipoxemia al ingreso. El valor de P fue de 0.61.

Con la PaO₂/FiO₂, valores menos de 100 se encontraron en 3 pacientes con la plataforma Pfizer (50%), 14 de Aztra Zeneca (40%), 8 de Sputnik (33.3%), 2 con Sinovac (40%) y 1 con Cansino (50%). El valor de P = 0.85 no tuvo significancia estadística.

Se hizo la revisión con los biomarcadores. La LDH mayor a 400 mg/dl se encontró en 3 pacientes con la vacuna de Pfizer (50%), 16 pacientes con Aztra Zeneca (45.7%), 10 pacientes con Sputnik (41.6%), 3 pacientes con Sinovac (60%) y 1 paciente con Cansino (50%). Se encontró un valor de P de 0.42.

Respecto con los linfocitos niveles menores a 1000 células/ μ L se reportaron en 6 pacientes con vacuna de Pfizer (100%), 23 pacientes con Aztra Zeneca (65%), 15 pacientes con Sputnik (62.5%), 5 pacientes con Sinovac (100%), y 2 pacientes con Cansino (100%). La prueba de Chi cuadrada estableció un valor de P en 0.15, sin significancia estadística.

En el caso de la creatinina se documentaron valores superiores a 1.3mg/dl al ingreso en 1 paciente con Pfizer (20%), en 8 pacientes con Aztra Zeneca (22.8%), en 4 pacientes con Sputnik (16.6%), 1 paciente con Sinovac (20%), y ningún paciente con la vacuna Cansino. El valor de P fue de 0.92.

El apoyo ventilatorio avanzado se encontró: 4 pacientes con vacuna Pfizer (66.6%), 15 pacientes con Aztra Zeneca (42.8%), 9 pacientes con Sputnik (37.5%), 1 paciente con Sinovac (20%) y 1 paciente con Cansino (50%). El valor de P fue de 0.55 no encontrándose significancia estadística.

Los días de estancia hospitalaria fueron más de 10 en 6 pacientes con Pfizer (100%), 16 pacientes con Aztra Zeneca (45.7%), 12 pacientes con Sputnik (50%), 2 pacientes con Sinovac (40%), y 2 pacientes con Cansino (100%). Se obtuvo un valor de P de 0.82.

El desenlace fatal ocurrió en 2 pacientes con Vacuna Pfizer (33.3%), 15 pacientes con Aztra Zeneca (42.8%), 7 pacientes con Sputnik (29.1%), 3 pacientes con Sinovac (60%) y 1 paciente con Cansino (50%). Se encontró un valor de P de 0.95.

En las comorbilidades con el tipo de vacuna se evaluaron a pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus.

En el grupo de hipertensión arterial (n=29), 18 pacientes requirieron ventilación mecánica avanzada, de estos 3 con la vacuna Pfizer, 8 con la vacuna Aztra Zeneca, 6 con la vacuna Sputnik, 1 con la vacuna Sinovac. El valor de P fue de 0.47.

Los valores de LDH se encontraron superiores a 400 en 14 pacientes (48.2%), 3 con la vacuna Pfizer, 5 con la vacuna Sputnik y Aztra Zeneca, 1 con la Sinovac. La mortalidad en estos pacientes fue de 15 pacientes (51.7%), 2 con la vacuna Pfizer, 7 con Aztra Zeneca, 4 con la vacuna Sputnik y 2 con la Sinovac.

En el grupo de diabetes mellitus (n=28) se encontró que se requirió ventilación mecánica en 14 pacientes (50%), 3 con la vacuna Pfizer, 5 con la vacuna Aztra Zeneca, 5 con la vacuna Sputnik y uno con la vacuna Sinovac. Se obtuvo una P de 0.7.

En el caso del valor de LDH se mostró que 13 pacientes (46.4%) mostraron un valor superior de 400mg/dl, 2 con la vacuna Pfizer, 6 con la vacuna Aztra Zeneca, 4 con la Sputnik, y uno con la vacuna Sinovac. Se obtuvo un valor de P de 0.74.

La mortalidad registrada en la población diabética fueron 12 pacientes (42%), 2 con la vacuna Pfizer, 6 con la vacuna Aztra Zeneca, 3 con la vacuna Sputnik y 1 con la vacuna Sinovac.

Los resultados se muestran en la tabla 4.

En este apartado de las plataformas de vacunas además se decidió realizar un análisis de varianza de poblaciones con distribución normal, por lo que se utilizó el estadístico ANOVA de un factor. Se utilizó como variable independiente la plataforma de la vacuna y compararon con las variables cuantitativas de IMC, días de estancia hospitalaria, valor de linfocitos, valor de LDH, valor de PaO₂ y valor de PaO₂/FiO₂.

De todos los análisis entre grupos se encontró que la estancia hospitalaria fue significativa. Se reportó un valor de F en 3.17, con una P de 0.09. Por lo que se puede asumir que existe diferencia entre la plataforma utilizada y el número de días de hospitalización.

Se encontró un valor medio de estancia hospitalaria en todos los pacientes vacunados de 13.3 días presentando una desviación estándar de 8.82 días.

Tabla 4. Tipo de plataforma.			
Modalidad de oxígeno suplementario			
Tipo de plataforma	Puntas nasales	MR / PNAF	Ventilación mecánica
Pfizer	0	2	4
Aztra Zeneca	6	14	15
Sputnik	6	9	9
Sinovac	0	4	1
Cansino	0	1	1
Presión arterial de oxígeno			
	>60 mmHg	<60mmHg	
Pfizer	2	4	
Aztra Zeneca	18	17	
Sputnik	11	1813	
Sinovac	4	1	
Cansino	1	1	
Días de estancia hospitalaria			
	<10 días	>10 días	
Pfizer	0	6	
Aztra Zeneca	19	16	
Sputnik	12	12	
Sinovac	3	2	
Cansino	0	2	
Egreso del paciente			
	Alta	Defunción	Egreso a UCI
Pfizer	4	2	0
Aztra Zeneca	2119	15	1
Sputnik	16	7	1
Sinovac	2	3	0
Cansino	1	1	0

con la vacuna Pfizer en 22.5 días con una desviación estándar de 8 días; con la plataforma Aztra Zeneca de 11.89 días con una desviación estándar de 8 días; con la vacuna Sputnik una media de 12.7 días y una desviación de 7.9 días; la plataforma Sinovac con una estancia media de 10.4 días, con una desviación estándar de 4.7; la vacuna Cansino con una media de estancia de 13.3 días y una desviación estándar de 19.7 días. Con estos datos se puede concluir que las diferentes vacunas tienen una eficacia similar en lograr días de estancia hospitalaria.

En el resto de las variables en el análisis de varianza no se encontraron valores diferencias estadísticamente significativas.

Se reportan los resultados en la tabla 5.

Tabla 5. ANOVA					
Estancia hospitalaria					
	Suma de cuadrados	gL	Media cuadrática	F	Significancia
Entre grupos	1003.4	4	250.8	3.71	0.009
Dentro de grupos	4525.2	67	67.5		
Descriptivos					
Vacuna	Media	Desviación estándar	95% Intervalo de confianza		
			Mínimo	Máximo	
Pfizer	22.5	8.35	13.70	31.30	
Aztra Zeneca	11.89	8.09	9.10	14.67	
Sputnik	12.71	7.97	9.34	16.08	
Sinovac	10.40	4.72	4.54	16.26	
Cansino	27.00	19.79	-150.8	204.89	
Total	13.36	8.82	11.29	15.43	

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se intentó demostrar si existe diferencia en la severidad de la enfermedad por COVID19 en los pacientes vacunados. En el momento en que se inició el estudio, el contexto de aplicación de vacunas estaba en un periodo de transición para completar el esquema de dos dosis, por lo que se decidió evaluar la eficacia que se encuentra en los pacientes con una y dos dosis. Ya eran conocidos en ese momento la efectividad de las diferentes plataformas, sin embargo, todas las evidencias se encontraban principalmente en ensayos clínicos controlados, quedaba pendientes la valoración en el contexto de la pandemia; en pacientes con más variables fuera de un estudio controlado y además en la población mexicana. Con esto en mente, se decidió valorar los parámetros clínicos al momento de ingreso, destacando, la PaO₂, la PaO₂/FiO₂ y parámetros bioquímicos principalmente la LDH. También se valoró el tiempo de estancia hospitalaria, el tipo de requerimiento de oxígeno que requirió el paciente y la mortalidad intrahospitalaria. Se intento junto a estos parámetros demostrar si los factores de riesgos implícitos en los pacientes estudiados jugaron un rol determinante que pudiera demostrarse estadísticamente.

En un primer intento de aproximación para interpretar los resultados se inició con el número de dosis y las variables estudiadas. A pesar de que es conocido el aumento de la efectividad, el incremento en el número de anticuerpos neutralizantes y la duración del efecto inmunológico, con mas de una dosis, en muchas de las variables que documentamos durante el estudio dieron resultados menos favorables en los

parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes que contaban con dos dosis. Entre estos se puede observar los 15 pacientes contra los 13 pacientes que mostraron elevación de la LDH en una dosis y dos dosis respectivamente. Es bien conocido el papel de la LDH como predictor independiente para determinar la gravedad. Aquí se debe considerar que la determinación se tomó durante el ingreso y no se siguió la evolución, al ser un estudio transversal por lo que la cinética de un biomarcador es un mejor determinante que un valor único y tomado en un solo momento. También por practicidad se utilizó un solo punto de corte; una valoración más detallista puede mostrar cuantas veces más aumento límite superior de normalidad y reinterpretar estos resultados. Sin embargo, esta diferencia no se encontró con significancia estadística por lo que no se puede descartar la participación del azar en la evaluación de estos resultados.

Un caso similar se puede discutir en la interpretación de los linfocitos, el parámetro con el que contamos es la linfopenia, nuestro marcador de riesgo al ingreso. Este parámetro fue más prevalente en los pacientes con dos dosis, presente en un 75% comparado contra un 66% en los pacientes con una dosis, aplicando un razonamiento similar al anterior no podemos conocer su evolución con solo una determinación y con un único punto de corte que no permite conocer la profundidad de la linfopenia. No obstante, también se ha tenido que rechazar esta diferencia como significativa.

Otro parámetro de severidad que se evaluó fue la necesidad de ventilación mecánica, 30 pacientes estuvieron con apoyo mecánico ventilatorio, en este caso la diferencia fue pequeña en favor a las dos dosis, 38% de los pacientes con dos dosis tuvieron condiciones clínicas que ameritaron iniciar asistencia ventilatoria

invasiva, mientras que un 44% de los pacientes con una dosis fueron intubados e iniciaron soporte ventilatorio mecánico. Valorando otro parámetro, los resultados la terapia de soporte de oxígeno diferente de la ventilación mecánica fue muy homogénea, 14 pacientes con dosis única de vacuna necesitaron alto flujo o mascarilla reservorio y 16 pacientes con dos dosis, requirieron el mismo aporte de oxígeno. A pesar de estas diferencias tan pequeñas no podemos concluir superioridad de las dos dosis por el valor de P obtenido. También en la literatura está bien descrita la protección a formas severas de COVID19 con un esquema completo. En este caso podríamos considerar el tiempo de vacunación como un factor que puede cambiar estos resultados; es conocido que la primera dosis tiene disminución de la efectividad a los 6 meses posterior a su aplicación. Hay mayor periodo de efectividad cuando se aplica la segunda dosis, para las fechas cuando se inició con el estudio, mucha de la población de la primera dosis ya tenía más de 6 meses, y en el caso de los pacientes con dos dosis podemos considerarlos con 5 meses, esto en los primeros pacientes asignados, pero si consideramos a los pacientes que entraron al estudio en los últimos dos o tres meses, tendríamos casi un año desde la última aplicación de la vacuna, ya con reducción de la inmunidad bien establecida, por lo que no se debe considerar con la máxima protección.

También se consideró como parámetro de severidad la estancia hospitalaria y mortalidad que ocurrieron en la muestra. Se dejó como punto de corte 10 días entre corta estancia y larga estancia, ya que se trata de un periodo donde hay recuperación en casos leves a moderados, como se reporta en la literatura, un periodo más prolongado a este se asocia con desarrollo de complicaciones, y peor evolución. En la estancia hospitalaria mostro resultados muy similares. Los

resultados mostraron igualdad en el número de pacientes que terminaron en defunción, con 14 casos en el grupo de una dosis y de dos dosis también. No fue posible tener diferencia estadística por esta cuestión. Aquí la vacuna si bien es la variable principal a estudiar, no es la que más determina la estancia hospitalaria. Cuestiones como la edad y el género se han descrito como determinantes independientes de los pacientes sin olvidar la presencia de las comorbilidades.

La mortalidad en los pacientes con comorbilidades fue muy elevada, en las principales comorbilidades valoradas, la hipertensión, la diabetes y obesidad mostraron mortalidad arriba del 30% aun con dos dosis de vacuna. Es bien conocido es por la comunidad médica que las enfermedades crónicas facilitan las complicaciones, asociado a la respuesta inflamatoria vista en la infección por COVID. Durante nuestro estudio se corrobora esta alta prevalencia en los pacientes con comorbilidades, pero no logramos establecer una significación estadística.

Como segundo parámetro evaluado en nuestro estudio, se buscó demostrar si existía una plataforma que mostrara mejor efectividad. En la literatura se menciona una mayor tasa de eficacia en las vacunas del tipo ARNm con eficacias superiores a 90%, seguido muy de cerca por las vacunas de vector viral y de virus inactivados cuyos valores oscilan entre 80 a 90% según el laboratorio. Con ese razonamiento debemos valorar una menor prevalencia en los parámetros de severidad con la vacuna Pfizer sobre Aztra Zeneca y Sputnik. En el análisis estadístico no se alcanza a apreciar superioridad de ninguna plataforma. Nuevamente los valores de P fueron superiores a 0.05, lo que nos limita a establecer la correlación entre vacuna y los parámetros de severidad, puedan haber ocurrido por el azar.

Se realizó por lo tanto un análisis de varianza con ANOVA, utilizando como variable independiente el tipo de plataforma, y las variables clínicas y de laboratorio estudiadas. En este estadístico se logró encontrar una relación significativa entre el tiempo de estancia hospitalaria con un valor de P de 0.09. Esto logra establecer diferencia entre los valores medios de estancia hospitalaria, con una diferencia leve establecida al contar con un valor F de 3.71. La estancia media en todas las plataformas se estableció en 13.36 días; la que mostro una media más pequeña y por tanto con mejor evaluación para reducir el tiempo de estancia fue de Sinovac con media de 10.4 días y la de mayor estancia fue Pfizer con una media de 22.50 días. Como prueba de contraste de hipótesis, diferente del valor de P, se establecieron los límites de los intervalos de confianza con un 95%, todos en rangos para considerarlos significativos.

En relación al resto de las variables en el análisis de varianza, se incluyeron: el índice de masa corporal, el valor de linfocitos, el valor de LDH, el de la PaO₂, PaFiO₂, en ninguno de estos casos se pudo encontrar diferencias significativas entre el valor de sus medias con la relación que existe en el tipo de plataforma utilizada.

CONCLUSIONES

La vacunación es una variable que determina el pronóstico y evolución del paciente. El contar con un esquema completo permite una mejor efectividad. Sin embargo, no es la única variable que puede condicionar que los pacientes puedan cursar con un cuadro grave o crítico. La presencia de comorbilidades, la presencia de la respuesta inflamatoria sistémica, la edad, género también cuentan como factores que dictan la respuesta a la infección por SARS COV2.

Es importante señalar que se pueden identificar desde fases tempranas a los pacientes que puedan tener un curso severo, teniendo en cuenta los parámetros clínicos como la presión arterial de oxígeno, el valor de PaO_2/FiO_2 y los marcadores bioquímicos como la LDH, la leucocitosis, linfocitos, y valores de creatinina. Otros como los marcadores de fase aguda, como PCR y VSG tienen valores iniciales. Sin embargo, son más útiles las mediciones seriadas para interpretar la evolución y progresión de los pacientes.

La mortalidad en la infección por SARS COV 2 puede mitigarse con el uso de vacunación, pero el efecto máximo de la vacuna tiene límite de tiempo, y los pacientes con comorbilidades mal controladas pueden incrementar mucho el requerimiento de medidas invasivas, como la ventilación mecánica y dirigir el curso de la enfermedad hacia un incremento de la mortalidad.

El tipo de plataforma tiene relación con la efectividad de la protección contra las formas graves y estancia hospitalaria, sin embargo, estos valores difieren poco entre sí, por lo que las diferentes vacunas autorizadas al momento tienen en general

buena eficacia. Son más relevantes la administración de las dosis de refuerzo y las características del paciente para determinar el curso de la enfermedad.

RECURSOS.

- a) Humanos: a través de médicos adscritos, médicos residentes y personal de enfermería para diagnóstico y manejo del paciente. Personal de laboratorio y de radiología para estudios complementarios
- b) Materiales: Software de procesamiento de datos, material de oficina y papelería, equipo de cómputo e impresión, los cuales son cubiertos por los investigadores.
- c) Financieros: No se requieren toda vez que lo monitoreado se incluye en el manejo estándar de la atención de pacientes con SARS-COV-2.

ASPECTOS ÉTICOS

Estudio sin riesgo. Todos los procedimientos propuestos están de acuerdo a las normas éticas en el reglamento de la ley general de salud y la declaración de Helsinki y sigue los códigos y normas internacionales y locales vigentes para las buenas en la investigación clínica.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

No se utilizarán agentes biológicos ni animales en este estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	Jun.	Jul.
Elección de tema	X											
Revisión Bibliográfica		X	X	X								
Entrega de Protocolo					X							
Revisión y aprobación						X						
Realización de base Datos							X	X	X			
Captura de datos										X		
Análisis de resultados											X	
Elaboración del informe final.												X

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Organización mundial de la Salud. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 15]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_3.
2. Organización Panamericana de la Salud. OPS. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 15]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/inmunizacion>.
3. Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 17(4), 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
4. Prüß, B. M. (2021). Current state of the first COVID-19 vaccines. *Vaccines*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010030>
5. Chuenkitmongkol, S., Solante, R., Burhan, E., Chariyalertsak, S., Chiu, N.-C., Do-Van, D., Husin, M., Hwang, K.-P., Kiertiburanakul, S., Kulkarni, P. S., Lee, P.-I., Lobo, R. C., Nghia, C. H., Ong-Lim, A., Sivasampu, S., Suah, J. L., Tok, P. S. K., Thwaites, G., & SEA Vaccine Effectiveness Expert Working Group. (2022). Expert review on global real-world vaccine effectiveness against SARS-CoV-2. *Expert Review of Vaccines*, 1–14. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2092472>
6. Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus disease 2019-COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>

7. Tazerji, S. S., Shahabinejad, F., Tokasi, M., Rad, M. A., Khan, M. S., Safdar, M., Filipiak, K. J., Szarpak, L., Dzieciatkowski, T., Jurgiel, J., Duarte, P. M., Rahman, M. T., Sobur, M. A., Islam, M. S., Ahmed, A., Shaheen, M. N. F., Shehata, A. A., Gharieb, R., Fawzy, M., ... Rodriguez-Morales, A. J. (2022). Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. *Gene Reports*, 26(101505), 101505. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101505>
8. Pijls, B. G., Jolani, S., Atherley, A., Derckx, R. T., Dijkstra, J. I. R., Franssen, G. H. L., Hendriks, S., Richters, A., Venemans-Jellema, A., Zalpuri, S., & Zeegers, M. P. (2021). Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*, 11(1), e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
9. Li, X., Zhong, X., Wang, Y., Zeng, X., Luo, T., & Liu, Q. (2021). Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 16(5), e0250602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250602>
10. Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., & Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, 49(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>
11. Pormohammad, A., Zarei, M., Ghorbani, S., Mohammadi, M., Razizadeh, M. H., Turner, D. L., & Turner, R. J. (2021). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Vaccines*, 9(5), 467. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050467>

12. Feikin, D. R., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., Groome, M. J., Huppert, A., O'Brien, K. L., Smith, P. G., Wilder-Smith, A., Zeger, S., Deloria Knoll, M., & Patel, M. K. (2022). Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*, 399(10328), 924–944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0)
13. Lundstrom, K. (2021). Viral vectors for COVID-19 vaccine development. *Viruses*, 13(2), 317. <https://doi.org/10.3390/v13020317>
14. Ewer, K. J., Lambe, T., Rollier, C. S., Spencer, A. J., Hill, A. V. S., & Dorrell, L. (2016). Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Current opinion in immunology*, 41, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.014>
15. Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(3), 1663–1669. https://doi.org/10.26355/eurev_202102_24877
16. Feuerstein, A. (2020, junio 14). *Sinovac says early data show its Covid-19 vaccine generated immune responses*. STAT. <https://www.statnews.com/2020/06/14/sinovac-early-data-covid19-vaccine-generated-immune-responses/>
17. ChAdOx1-S vaccine for prevention of COVID-19. (2021). *Australian Prescriber*, 44(2), 59–61. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.012>

18. Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D., Zhang, H., Xie, Z., Li, X., Peng, C., Zhang, Y., Zhang, W., Yang, Y., Chen, W., Gao, X., You, W., Wang, X., Wang, Z., Shi, Z., Wang, Y., Yang, X., ... Yang, X. (2020). Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity Outcomes: Interim analysis of 2 randomized clinical trials: Interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 324(10), 951–960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
19. Mascellino, M. T., Di Timoteo, F., De Angelis, M., & Oliva, A. (2021). Overview of the main anti-SARS-CoV-2 vaccines: Mechanism of action, efficacy and safety. *Infection and Drug Resistance*, 14, 3459–3476. <https://doi.org/10.2147/IDR.S315727>
20. Gao, Y.-D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J.-J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y.-L., Fu, W., Li, W., Liang, H.-L., Cao, Y.-Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H.-Y., Brügggen, M.-C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
21. Batah, S. S., & Fabro, A. T. (2021). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*, 176(106239), 106239. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106239>
22. Chang, R., Elhusseiny, K. M., Yeh, Y.-C., & Sun, W.-Z. (2021). COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A

- systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 16(2), e0246318.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>
23. Jafari-Oori, M., Ghasemifard, F., Ebadi, A., Karimi, L., Rahimi-Bashar, F., Jamialahmadi, T., Guest, P. C., Vahedian-Azimi, A., & Sahebkar, A. (2021). Acute respiratory distress syndrome and COVID-19: A scoping review and meta-analysis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1321, 211–228. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5_18
24. Ranieri, V. M., Tonetti, T., Navalesi, P., Nava, S., Antonelli, M., Pesenti, A., Grasselli, G., Grieco, D. L., Menga, L. S., Pisani, L., Boscolo, A., Sella, N., Pasin, L., Mega, C., Pizzilli, G., Dell'Olio, A., Dongilli, R., Rucci, P., & Slutsky, A. S. (2022). High-flow nasal oxygen for severe hypoxemia: Oxygenation response and outcome in patients with COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(4), 431–439.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2163OC>
25. Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3), 107–108. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
26. Zheng, C., Shao, W., Chen, X., Zhang, B., Wang, G., & Zhang, W. (2022). Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official*

Publication of the International Society for Infectious Diseases, 114, 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.009>

27. Feikin, D. R., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., Groome, M. J., Huppert, A., O'Brien, K. L., Smith, P. G., Wilder-Smith, A., Zeger, S., Deloria Knoll, M., & Patel, M. K. (2022). Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*, 399(10328), 924–944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0)
28. Kow, C. S. C., Ramachandram, D. S., & Hasan, S. S. (2022). The effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 caused by Delta variant of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology*, 30(1), 149–157. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00915-7>
29. Sharif, N., Alzahrani, K. J., Ahmed, S. N., & Dey, S. K. (2021). Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 12, 714170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714170>
30. Ssentongo, P., Ssentongo, A. E., Voleti, N., Groff, D., Sun, A., Ba, D. M., Nunez, J., Parent, L. J., Chinchilli, V. M., & Paules, C. I. (2022). SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-

19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07418-y>

31. Voysey, M., Costa Clemens, S. A., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., Collins, A. M., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Dold, C., ... Oxford COVID Vaccine Trial Group. (2021). Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*, 397(10277), 881–891. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	18	JULIO	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	x	No	Número de Registro
HJM0242/21-R				
Título del Proyecto FACTORES DE RIESGO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS COV2 Y ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO				
Nombre Residente	JOSE BRAYAN ALTAMIRANO ESPINOZA			
Director de tesis	ELIZABETH PEREZ CRUZ			
Director metodológico				
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	MEDICINA INTERNA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	2%
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO	
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO	
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO	
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
Si	Comentarios SE DESCONOCE SI PRETENDE PUBLICAR			
No				


VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN
DE INVESTIGACIÓN