



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.27
“DR. ALFREDO BADALLO GARCÍA”**

**“MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES VACUNADOS CON
COVID-19 MODERADO A SEVERO HOSPITALIZADOS EN
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 27 IMSS DURANTE EL
PERIODO ABRIL – SEPTIEMBRE 2021”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA

EN GERIATRÍA

PRESENTA:

Dra. JANET ROJAS OLIVARES

Médico residente del curso de especialización en Geriátrica del Hospital General de Zona No.27 IMSS Dr. Alfredo Badallo García. Correo: drajane.ro11@gmail.com. Alumno de posgrado de la: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Investigador principal:

Dr. Fabián Alejandro Chávez Lemus

Especialista en Geriátrica y Medicina Interna. Médico Adscrito de Geriátrica del Hospital General de Zona No.27 IMSS Dr. Alfredo Badallo García. Correo: geriaclinik@gmail.com

Investigador asociado:

Dr. Roberto Rivelino López Anguiano

Especialista en Geriátrica. Coordinador de Enseñanza e Investigación del Hospital General de Zona No.27 IMSS Dr. Alfredo Badallo García. Correo: gerirobertodf@gmail.com

Ciudad de México, 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.

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3404.
U MED FAMILIAR NUM 20

Registro COFEPRIS 18 CI 09 005 002
Registro CONADÉTICA CONBIOTÉICA 09 CEI 013 2018982

FECHA Viernes, 31 de diciembre de 2021

M.E. CHAVEZ LEMUS FABIAN ALEJANDRO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"Mortalidad en Adultos Mayores vacunados con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo abril - septiembre 2021"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2021-3404-092

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

Dra. Claudia Moreno Garcia
ATENTAMENTE
MAT. 99326637
JEFE DE SERVICIO
MEDICINA FAMILIAR

Mtro. Miguel Alfredo Zurita Muñoz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3404

Impresa:

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE

1. Portada	1
2. Glosario	5
3. Resumen	6
4. Marco teórico	8
a) Antecedentes	8
b) Epidemiología	8
c) Inmunosenescencia en adultos mayores	10
- Sistema Inmunitario normal	11
- Envejecimiento en el sistema inmunitario	12
- Inflammaging	16
d) COVID-19 en adultos mayores	18
- SARS-CoV-2 o COVID-19	18
- Fisiopatología	20
- Clasificación de la severidad de la enfermedad por COVID-19	21
- Escalas pronóstico	23
- Clínica	24
- Diagnóstico por laboratorio	24
- Diagnóstico por imagen	24
- Tratamiento	27
- Complicaciones	27
e) Vacunación	28
- De las vacunas disponibles para México	31
- Vacuna Pfizer BioNTech	32
- Vacuna ARNm – 1273 de Moderna	34
- Vacuna Covidencia o Ad5-nCoV Laboratorio Cansino	36
- Vacuna SPUTNIK V	37
- Vacuna ASTRA ZENECA	40
- Fracasos de la vacunación anti COVID-19	43
5. Justificación	44
6. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	45
7. Objetivo general	46
- Objetivos específicos	46
8. Material y métodos	47

9. Tamaño de muestra	48
10. Técnica de muestreo	48
11. Definición de variables	49
12. Descripción general del estudio	51
13. Análisis Estadístico	52
14. Aspectos bioéticos	57
15. Discusión	62
16. Conclusiones	63
17. Bibliografía	65
18. Anexos	73

1. GLOSARIO

Adulto mayor: En México se considera a una persona que tiene más de 60 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), señala como adulto mayor a la persona de 65 años o más en países desarrollados y en los no desarrollados a la persona de 60 años o más.

Neumonía Atípica: Inflamación del tejido pulmonar debido a infección causada por bacterias diferentes de las que son más comunes que causan Neumonía típica.

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 19

COVID-19 Moderado: Enfermedad por coronavirus 19 que cumple con criterios por evaluación clínica o imágenes y además tienen una saturación de oxígeno (SpO_2) $\geq 94\%$ al aire ambiente.

COVID-19 Severo: Enfermedad por coronavirus 19 en personas que tienen una frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, $SpO_2 < 94\%$ en el aire ambiente, relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) < 300 mmHg o infiltrados pulmonares $> 50\%$.

Mortalidad: Número de defunciones ocurridas por una enfermedad determinada en relación a la población en que se presentan en un lugar y tiempo determinado. Se expresa generalmente a través de tasas.

SARS CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus tipo 2

Vacunación: Aplicación de un producto inmunizante a un organismo con el objeto de protegerlo contra el riesgo de una enfermedad determinada, esta acción no necesariamente produce inmunización, ya que la respuesta inmune varía de un individuo a otro.

2. RESUMEN

Título: “Mortalidad en Adultos Mayores vacunados con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo abril – septiembre 2021”

ANTECEDENTES: La enfermedad SARS-CoV-2, también denominada COVID-19 continúa causando estragos ya que no se cuenta con una cura hasta el momento; los adultos mayores pertenecen al grupo de alto riesgo por presentar deterioro clínico rápidamente progresivo debido a la tormenta de citocinas que producen afectación multisistémica con desenlace fatal, esto debido a la inmunosenescencia y los trastornos comórbidos presentes de esta población. Hasta ahora solo se han creado estrategias que llegan a mejorar la supervivencia, como las medidas de contención para la propagación de la enfermedad; entre estas fue la elaboración de una vacuna de emergencia de las cuales se elaboraron más de 78 prototipos, 5 de ellas llegaron a adultos mayores en México, con esta acción se demostró una vez más que la prevención primaria es el pilar en el cese de enfermedades.

OBJETIVO: Determinar qué tipo de vacuna reduce más la mortalidad en adultos mayores con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo abril a septiembre de 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo de causa a efecto en adultos mayores vacunados hospitalizados por COVID-19 moderado a severo en el área de Geriatria - Medicina Interna del Hospital General de Zona No.27 IMSS.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 330 pacientes, edad promedio de 73 años (DE 9.1), 145 mujeres y 185 hombres; presentaban al menos 2 enfermedades; las comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión Arterial (59.4%), Diabetes tipo 2 (39.1%), Obesidad (20.6%), EPOC (8.8%) y Enfermedad renal crónica (7.9%); la mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 9 días (0-49 días); 81.8% presento prueba rápida o PCR positiva; se reportó un egreso hospitalario del 48.5% y defunción del 51.5%.

CONCLUSIONES: Existe una disminución en la mortalidad de pacientes vacunados que presentaron COVID moderado o severo; de acuerdo a estadísticas mundiales; sin embargo nuestro estudio no encontró diferencias significativas entre los grupos de estudio. Los adultos mayores son un grupo vulnerable en el cual se debe de realizar estudios por sus características y contexto social.

ABSTRACT

“Mortality in older adults vaccinated with moderate to severe COVID-19 hospitalized in General Hospital of Zone No.27 IMSS during April to September 2021”

Background: SARS-CoV-2 disease, also known as COVID-19, continues to wreak havoc as there is no cure so far; Older adults belong to the high-risk group for rapidly progressive clinical deterioration due to a cytokine storm producing multisystem involvement with fatal outcome, due to the immunosenescence and comorbid disorders present in this population. So far, only strategies that improve survival have been developed, such as containment measures for the spread of the disease; Among these was the elaboration of an emergency vaccine of which more than 78 prototypes were elaborated, 5 of them reached the elderly in Mexico, with this action it was demonstrated once again that the primary prevention is the pillar in the cessation of diseases.

OBJECTIVE: To determine which type of vaccine most reduces mortality in older adults with moderate to severe COVID-19 hospitalized in General Hospital of Zona No. 27 IMSS during the period April to September 2021. **MATERIAL And METHODS:** An observational, retrospective, longitudinal, comparative study of cause to effect was performed in elderly vaccinated adults hospitalized with moderate to severe COVID-19 in the area of Geriatrics - Internal Medicine of the General Hospital of Zone No. 27 IMSS. **RESULTS:** A total of 330 patients, mean age 73 years (SD 9.1), 145 women and 185 men, had at least 2 diseases; the most frequent comorbidities were hypertension (59.4%), type 2 diabetes (39.1%), obesity (20.6%), COPD (8.8%), and chronic kidney disease (7.9%); The median number of days of hospital stay was 9 days (0-49 days); 81.8% had a rapid test or positive PCR; a hospital discharge of 48.5% and death of 51.5% were reported. **CONCLUSIONS:** There is a decrease in mortality in vaccinated patients who presented with moderate or severe VCOVID, according to world statistics; however, our study found no significant differences between the study groups. Older adults are a vulnerable group in which studies should be carried out because of their characteristics and social context.

3. MARCO TEORICO

a) Antecedentes

Recordando un poco, en diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan en Hubei, China fue identificado un nuevo agente causante de neumonía atípica, enfermedad SARS-CoV-2, denominada COVID-19, declarada oficialmente pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 (1).

En México, el primer caso oficial de COVID-19 fue detectado el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México; hasta entonces se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y tenía síntomas leves. El 28 de febrero de ese mismo año se confirmaron dos casos más: un italiano de 35 años, residente de la Ciudad de México, y un ciudadano mexicano del estado de Hidalgo que se encontraba en el estado de Sinaloa (2).

b) Epidemiología:

Los análisis científicos del genoma viral han revelado que el coronavirus de 2019 está biológicamente cercano al coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), causante de un brote viral en Medio Oriente en 2002. De esta manera el nuevo coronavirus se denominó "SARS-CoV-2" por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) (3).

De diciembre de 2019 al 30 de septiembre de 2021, se confirmaron a nivel mundial 233,136,147 casos confirmados, más de 4,771,408 defunciones, con una tasa de letalidad global de 2%. En México se reportaron para la misma fecha 3,664,223 casos totales y 277,505 defunciones, con una distribución similar en hombres (49.9%) que en mujeres (50.1%); la mediana de edad era de 39 años (4). De los cuales los picos más altos de enfermedad (olas epidemiológicas) que hasta el momento se habían reportado eran 3 durante los meses de: mayo de 2020, una segunda ola en los meses de diciembre de 2020 a enero de 2021, una tercera ola que inicio en el mes de junio y julio de 2021, cuarta ola en el mes de enero de 2022 por la variante ómicron; aún no sabemos si se presentarán más olas, sin embargo hasta que no exista una forma de erradicar o contener esta enfermedad, es posible que sigan los contagios.

De acuerdo a un estudio epidemiológico sobre COVID-19, llevado a cabo en México del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. La mayoría de los casos reportados de COVID-19 para

ese entonces se ubicaron en la Ciudad de México; la edad promedio de los pacientes fue de 46 años. De los 12.656 casos confirmados, el mayor número de infectados ocurre en el rango de edad entre 30 y 59 años (65,85%), y hubo una mayor incidencia en hombres (58,18%) que en mujeres (41,82%). Los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades, principalmente hipertensión (45,53%), diabetes (39,39%) y obesidad (30,4%), con datos obtenidos de la Secretaría de Salud de México (5)

A través de los comunicados oficiales del Grupo Técnico Interinstitucional del CONAVE del Gobierno Federal, con modificación oficial en mayo de 2021 en el: Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral, se establecieron las siguientes definiciones operacionales:

- **Caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral:** Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea (en menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea).
Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Mialgias, Artralgias, Odinofagia, Escalofríos, Dolor torácico, Rinorrea, Polipnea, Anosmia, Disgeusia, Conjuntivitis.
- **Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG):** Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación.
- **Caso confirmado por prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2:** Persona que cumple con definición operacional de caso sospechoso y cuenta con una prueba antigénica rápida positiva para SARS-CoV-2 mediante un estuche comercial evaluado por el InDRE. La toma de muestra para prueba antigénica rápida debe realizarse únicamente durante los primeros 7 días a partir del inicio de los síntomas. Las pruebas antigénicas rápidas no están indicadas en personas asintomáticas.
- **Caso confirmado por asociación epidemiológica:** Persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso y que haya estado en contacto estrecho

(convivencia a menos de 1 metro de distancia por 15 minutos o más continuos o acumulados*) con un caso confirmado por laboratorio a PCR-RT o prueba antigénica rápida para SARS-CoV-2, desde 2 hasta 14 días antes del inicio de síntomas y que el caso confirmado al cual se encuentra asociado, se encuentre registrado en la plataforma del SISVER o en el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE). *Deberá evaluarse el riesgo individual, considerando duración, distancia, tipo de contacto y uso de equipo de protección personal; para el personal de salud deberá considerarse el uso incompleto o incorrecto de equipo de protección personal.

- **Definición de segundo episodio por COVID-19:** Persona con resultado positivo a SARS-CoV-2, que después de un periodo ≥ 45 días de haber presentado la primera infección, inicie con sintomatología y el resultado de la prueba en este segundo episodio, sea positivo a SARS-CoV-2. (6)

c) INMUNOSENESCENCIA EN ADULTOS MAYORES

Si bien sabemos, durante el envejecimiento se presenta una disminución funcional progresiva de una gran variedad de órganos y sistemas; dentro de estos cambios se encuentra involucrado el sistema inmunológico, desde la linfopoyesis hasta la respuesta final del sistema inmune frente a una determinada enfermedad, afectando la inmunidad innata y adaptativa (7); a estos cambios que tienen lugar en el sistema inmunitario con el envejecimiento se le conoce como Inmunosenescencia. (8).

El deterioro que se produce en el sistema inmunitario produce en el adulto mayor una mayor susceptibilidad de padecer infecciones, tumores y enfermedades autoinmunes. De hecho, las patologías infecciosas como neumonía, influenza y sepsis están dentro de las 10 principales causas más frecuentes de mortalidad de este grupo etario (9). Derivado de lo anterior entendemos que la inmunosenescencia es todo un proceso de adaptación que presenta el sistema inmunitario del adulto mayor para que de esta forma pueda mantener una homeostasis en la vida.

Sistema Inmunitario Normal

El sistema inmunitario tiene como misión desencadenar una respuesta inflamatoria, asociada a una oxidación; sí la activación inmunitaria no se encuentra regulada, entonces se produce la aparición de enfermedades con base inflamatoria cuyo desenlace produce la muerte del individuo.

La respuesta inmune está constituida por una extensa variedad de células y moléculas capaces de reconocer y eliminar un número ilimitado de diferentes agentes externos, ajenos y/o nocivos para el organismo.

Esta respuesta se basa en 2 componentes interactivos: **la inmunidad innata (respuesta inespecífica) y la inmunidad adquirida (respuesta adaptativa o específica)**; como primera línea de defensa: *La inmunidad innata*, tiene componentes tisulares que se encuentra en la barrera de la piel, la integridad de las mucosas, el reflejo tusígeno y nauseoso, el reflejo mucociliar; componentes celulares como son: macrófagos, polimorfonucleares (PMN), células natural killers (NK) y células dendríticas; así como componentes moleculares a través de citocinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos, proteína C reactiva, cascada de complemento, etc. Dicha respuesta de reconocimiento ante lo extraño, es decir; antígeno (ATG), permite su eliminación, actuando de forma indiscriminada frente a cualquier agente extraño que haya conseguido pasar las barreras naturales de nuestro cuerpo o frente a toda célula que se haya transformado en cancerosa.

La inmunidad adquirida esta integrada por dos tipos de respuesta: Inmunidad humoral e Inmunidad celular. La inmunidad humoral se encuentra mediada linfocitos B y sus productos de secreción (anticuerpos), que actúan como el principal mecanismo de defensa contra microorganismos extracelulares y sus toxinas, es decir, proveen una respuesta específica frente a un antígeno (ATG) determinado. De esta manera la inmunidad celular esta mediada por linfocitos T y sus productos (citocinas) que favorecen la destrucción de microorganismos que residen en los fagocitos o células infectadas con el fin de eliminar los reservorios de una infección. La activación de esta respuesta mixta: celular o citotóxica (linfocitos T), y humoral (linfocitos B) así como sus productos de secreción, los anticuerpos (ATC) a través de la interacción celular; asociada a esta respuesta, hace que se genere una **memoria inmunológica**, que permite una respuesta rápida y efectiva frente a un nuevo desafío del mismo ATG. Para iniciar la respuesta adquirida, las células T deben ser activadas a través de la presentación del ATG por células presentadoras de antígenos (CPAs), que actúan a

este fin; el grado de interacción de estas dos células, (T y CPAs), facilita la apoptosis que “apaga” la respuesta inmune (10).

La disminución en el número de células T vírgenes relacionadas con la edad, se ha asociado con un incremento en el número de células T de memoria y células T efectoras como consecuencia de la exposición repetida a diversos patógenos a lo largo de la vida; estas células T efectoras también presentan cambios fenotípicos como son la pérdida de la molécula coestimuladora CD28, que se ha considerado como uno de los predictores clave de incompetencia inmune en adultos mayores (7).

Envejecimiento en el sistema inmunitario

En el envejecimiento se presentan diversos cambios importantes que contribuyen al deterioro del sistema inmune, a continuación, se mencionan:

Cambios en la Inmunidad Innata

- *Células fagocíticas, Macrófagos:* Constituyen el primer mecanismo de defensa frente a infecciones, se adhieren al endotelio vascular a través de moléculas de adhesión, y se extravasan mediante un mecanismo llamado “diapédesis” ; con la edad se incrementa la adhesión de macrófagos al endotelio con disminución en la fluidez de la membrana para extravasarse, disminución de su capacidad quimiotáctica, así como menor citotoxicidad tumoral y menor síntesis de óxido nítrico, todo esto relacionado con el estrés oxidativo, disminuyendo así su capacidad microbicida, e incrementando el riesgo de presentar infecciones.

- *Células Natural Killers (NK):* Desempeñan un papel importante en la vigilancia inmunológica, poseen capacidad citotóxica, producen citocinas y quimiocinas que participan directamente en la eliminación de patógenos, principalmente virus y células tumorales; al envejecer suele aumentar este número de células confiriendo un envejecimiento saludable con mayor longevidad, por el contrario si estas células disminuyen predicen una mayor morbimortalidad asociada a la presencia de infecciones por disminución de lisis intracelular de células tumorales y partículas virales, con disminución de la capacidad de unión al antígeno.

- *Células T Natural Killer (NKT)*: Pertenecen a un subgrupo de células con propiedades similares a células T y NK que influyen en la eliminación microbiana, enfermedades autoinmunes entre otras respuestas inmunológicas. Su disminución durante el envejecimiento le confiere una respuesta inmune deficiente, tanto innata como adaptativa.

- *Células Dendríticas (DC)*: Son las principales células presentadoras de antígeno (CPA), responsables de iniciar la respuesta inmune adaptativa frente a nuevos patógenos, capturan antígenos, los procesan y los presentan a células T vírgenes para migrar hacia los nódulos linfáticos; estas células se clasifican en dos clases: a) Células que están presentes en sangre periférica como las células dendríticas mieloides (MDCs) y células dendríticas plasmacitoides (PDCs). b) Aquellas células que se encuentran en tejidos y órganos, como son células de Langerhans (CL) en la piel, y células dendríticas interdigitantes presentes en Timo y otros órganos linfoides. Al envejecer se produce una alteración en las células presentadoras de antígenos (CPA). Estas funciones se conservan con la edad, sin embargo, en pacientes adultos mayores con fragilidad se pierden.

Cambios en la Inmunidad Adquirida

- *Células dendríticas, células presentadoras de antígenos (CPAs)*: Su afectación en el envejecimiento es más relevante, ya que se produce una sobre estimulación por activación no específica, y una disminución de la capacidad de reconocimiento antigénico, disminuyendo de esta manera la afinidad por los antígenos (ATG).

- *Linfocitos T*: Con la edad se produce una involución del timo que es el principal sitio de desarrollo de células T; se estima que a la edad de 45 años el timo ha involucionado en casi un 90% de su volumen original, finalizando su involución en la sexta década de la vida; disminuyendo así la producción de las células T naive (vírgenes); aunado a los cambios en la médula ósea resultan en cambios fenotípicos en las células T circulantes, con una disminución del número de Linfocitos T naive y una acumulación relativa de células T de memoria, destacando que no todas son normofuncionantes. La pérdida de la molécula coestimuladora CD28 de las células

T tiene un impacto considerable en su actividad funcional ya que se encuentra implicada en diversas funciones como la transcripción del gen de IL-2, apoptosis, adhesión celular, aumento en la actividad de la telomerasa; estas células carentes de CD28 tienen una capacidad proliferativa disminuida y telómeros cortos, lo cual indica que son incapaces de proliferar, ocasionando así una detención irreversible del crecimiento y la adopción de cambios en su función, un fenómeno conocido como *senescencia replicativa*. Claramente con la edad existe una disminución del número de células T naive (vírgenes) que son responsables de la respuesta a nuevos ATG como previamente se ha comentado. Los linfocitos T memoria al ser mayoría se encargan de la respuesta inmune; existe un reconocimiento de antígenos (ATG) cruzados por parte de los linfocitos T memoria con aumento relativo de la proliferación de las células T memoria; estos cambios son menos evidentes en adultos mayores sanos que en aquellos con comorbilidades.

- *Linfocitos B*: Los cambios que se producen en los linfocitos B con la edad, son menores en comparación con linfocitos T; La primera evidencia de que la inmunidad humoral se modifica con la edad es que los niveles de anticuerpos séricos específicos de antígenos extraños disminuían, es decir, los linfocitos B naive disminuyen en número y se acumulan los B efectores; esto conlleva a una reducción en la diversidad de respuesta de anticuerpos; también existe una disminución de la producción de linfocitos B en la médula ósea que conduce a una alteración en la maduración de la afinidad de los anticuerpos. En los adultos mayores, está afectada la calidad de anticuerpos, esta alteración se asocia directamente a una alteración de la respuesta inmunológica a la vacunación; entre otros cambios en la inmunidad adquirida, una médula ósea envejecida, no apoya la supervivencia de las células plasmáticas de larga vida media, esenciales en la respuesta a la vacunación. Todas estas modificaciones asociadas al envejecimiento, aumentan la susceptibilidad a las infecciones bacterianas; afectan la respuesta a la vacunación, y probablemente se asocian fuertemente a la fragilidad inmunológica de los adultos mayores.

A continuación, se presentan dos cuadros donde se resumen los cambios en los componentes del sistema inmunitario asociados al envejecimiento:

Cuadro 1. Cambios en la inmunidad innata asociados al envejecimiento:

INMUNIDAD INNATA	
Componente	Variaciones con el envejecimiento
Células presentadoras de antígenos (CPAs)	Alteración en las CPAs, tanto en su habilidad para conocer a los antígenos, como en su presentación a las células T
Células NK <ul style="list-style-type: none"> - Número de células - Afinidad a antígenos 	Aumentan para compensar el deterioro de la función Disminución de la afinidad y unión al antígeno Disminución de respuesta a citoquinas estimulantes
Polimorfonucleares <ul style="list-style-type: none"> - Migración - Penetración tisular - Fagocitosis - Sensibilidad a citoquinas - Producción intracelular 	Sin cambios en la adherencia al endotelio, ni en la migración. Penetración tisular disminuida, menor llegada de abrasiones a la piel. Fagocitosis sin cambios en ancianos sanos; disminuye en pacientes con bronquitis crónica, enfermedad vascular. Aumento de la sensibilidad a citoquinas apoptóticas Aumento a radicales libres intracelulares con disminución de actividad lítica
Macrófagos <ul style="list-style-type: none"> - Fagocitosis - Lisis - Producción de óxido nítrico 	No se altera con la edad Disminución de a lisis tumoral asociada a menor respuesta al INF o LPS Disminuye 50% en comparación del adulto joven
Citoquinas	Disminución de producción de IL-1, IFN, aumento de prostaglandinas 2 e IL-10
Curación de heridas	Disminuida

Modificado de Castle SC. Clinical relevance of age related immune dysfunction. CID 2000; Aug 31 (2):578-85.

Cuadro 2. Cambios en la inmunidad adquirida asociados al envejecimiento:

INMUNIDAD ADQUIRIDA	
Componente	Variaciones con el envejecimiento
Linfocitos T	Disminución en células tímicas Reconocimiento de ATG cruzados por parte de los linfocitos T memoria Disminución de la diversidad de células T naive; aumento de la proliferación de células T memoria Disminución del porcentaje de Linfocitos T hipofuncionantes con la edad
Involución tímica y Stem cells de médula ósea	Menor producción de stem cells y cambios fenotípico de células T circulantes Disminución del número de Linfocitos T naive y aumento relativo de células T de memoria
Citoquinas. Respuesta Th1	Disminución de IL-2, IFN variable Disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias con menor activación y fosforilación
Citoquinas. Respuesta Th2	Aumento de prostaglandinas 2, IL-10 e IL-4 Aumento de la función pro apoptótica
Linfocitos B	
Alteración de Stem cells de médula ósea	Menos células plasmáticas de larga vida media en médula ósea Menos células B naive y, proporcionalmente más Linfocitos B antigénicamente experimentados Aumento de auto Anticuerpos

Disminución de la respuesta primaria y secundaria de anticuerpos	Cambios similares a células T con menor activación, proliferación. Menos células productoras de ATC, y menor producción de ATC por cada Linfocito B Anticuerpos menos eficaces Menor efecto booster
--	---

Modificado de Castle SC. Clinical relevance of age related immune dysfunction. CID 2000; Aug 31 (2):578-85.

Envejecimiento Inflamatorio (Inflammaging)

En el año 2000, Claudio Franceschi, inmunólogo de la Universidad de Bolonia, Italia; introdujo el termino *Inflammaging*, en su artículo Envejecimiento Inflamatorio: una perspectiva evolutiva de la inmunosenescencia; en el que se describe que el estado inflamatorio característico del envejecimiento se encuentra asociado a la exposición crónica a antígenos, tanto endógenos como exógenos, así como el estrés, con participación del sistema inmunológico innato y adaptativo (11). La intersección de la inmunosenescencia y el envejecimiento inflamatorio se asocia hasta el momento con la involución del timo relacionada con la edad, un proceso dinámico que afecta el desarrollo general de las células T con una tolerancia central ineficaz que conduce a una mayor producción de células T autorreactivas que atacan los tejidos, así como órganos propios del cuerpo (12), desencadenando una mala respuesta adaptativa del sistema inmune del adulto mayor ante una infección, vacunación o vigilancia tumoral.

A continuación se muestra en la Figura 1. Los cambios vinculados a través de la encrucijada de la inmunosenescencia y el inflammaging que caracterizan la inmunología del envejecimiento.



Figura 1. Alteraciones que afectan el estado inmunológico del ser humano que envejece. Se muestran algunos cambios que se han reportado en el estado inmunológico y dan como resultado una deficiencia de las funciones del sistema inmune. Hormona del crecimiento (GH), Dehidroepiandrosterona (DHEA), Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1). Adaptado de: López J, José J, Torres N. Fisiología del envejecimiento. Inmunosenescencia. Colombia: Médica Celsus; 2012. pp: 217-233.

d) COVID-19 EN ADULTOS MAYORES

De acuerdo al comunicado de prensa número 24/21, publicado el 25 de enero de 2021, por reporte del INEGI; en México éramos 126, 014, 024 habitantes; de los cuáles 64, 540, 634 (51.2%) correspondían a mujeres y 61, 473, 390 (48.8%) a hombres; la población de 60 años y más correspondía al 12% para marzo del año 2020 (fecha del último censo de población y vivienda en México), con un considerable incremento, a comparación de 9.1% que se reportó en el año 2010 (13). Para septiembre de 2021 de acuerdo estadísticas del Instituto Nacional de Salud Pública en México reportaban más de 123, 000 adultos mayores de 65 años finados como casos confirmados por COVID-19.

Dicha población se vio afectada por esta enfermedad, sobre todo aquellos con patologías concomitantes como enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica (14) y obesidad.

Los pacientes de edad avanzada presentaban altas tasas de mortalidad por infección por COVID-19 en comparación con los pacientes más jóvenes. Hoffmann y col; encontraron asociación que SARS-COV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para la entrada de la célula huésped (15). La gran mayoría de adultos mayores con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II; diversos estudios han descubierto que los ARA II /IECA, que se utilizan ampliamente en pacientes de edad avanzada, se asocian con la sobreexpresión de enzima convertidora de angiotensina (ECA) (16), mismo receptor que usa el virus SARS-CoV-2 para ingresar a las células del huésped.

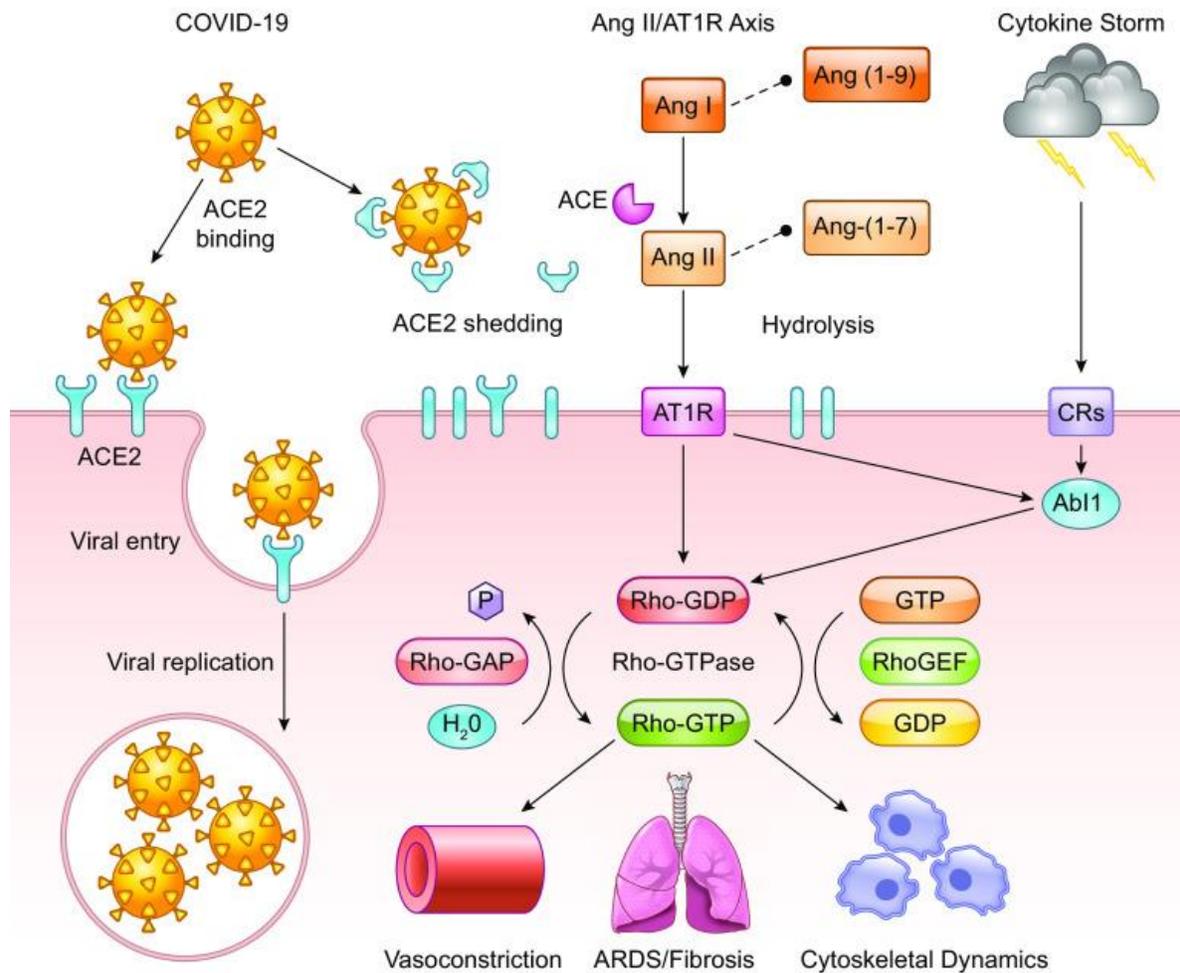
SARS-CoV-2 o COVID-19

El origen y la fuente del SARS-CoV-2 sigue siendo desconocido, se tiene conocimiento que este virus esta genéticamente relacionado con el brote de coronavirus de SARS de 2003 en China.

Etiológicamente SARS-CoV-2 o COVID-19, son virus monocatenarios de sentido positivo con envoltura ((+) ssRNA virus) que pertenecen al subgrupo beta de la familia *Coronaviridae* (17), se caracterizan por presentar espigas en forma de corona en su superficie; la proteína espiga S contiene un dominio de unión al receptor (RBD) que se une a la Enzima Convertidora de Angiotensina humana 2 (ACE2), de esta manera promueve la

fusión de la membrana y la absorción del virus en las células humanas por endocitosis; su genoma codifica para 29 proteínas involucradas en el proceso de infección, replicación y ensamblaje de viriones (18), produciendo así un Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), resultando en una Neumonía severa.

Figura 2. Efectos biológicos de la infección por COVID-19 sobre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y las vías de señalización de GTPasa.



El virus COVID-19 puede unirse e interactuar tanto con el ACE2 desprendido como con el receptor ACE2 unido a la membrana celular. Las partículas de COVID-19 utilizan y degradan los receptores ACE2 unidos a la membrana para ingresar a las células huésped. Las partículas de virus también se unen al ACE2 desprendido, lo que provoca una reducción de la ACE2 libre, que evita la hidrólisis de ANG I / II en ANG- (1-9) / ANG- (1-7), que da como resultado un sistema renina-angiotensina desequilibrado que se vuelve sesgado hacia el receptor ANG II / angiotensina tipo 1 (AT 1Eje R).

COVID-19 produce una respuesta inflamatoria, es decir, una tormenta de citocinas, que desencadena la activación celular a través de los receptores de citocinas (CR). Tras la infección, estas interacciones favorecen complicaciones perjudiciales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) / fibrosis pulmonar, vasoconstricción y altera la dinámica citoesquelética, incluida la proliferación celular, la migración y la composición citoesquelética. Los elementos intracelulares como la quinasa homóloga 1 del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson y las proteínas asociadas a Rho GTPasa desempeñan un papel importante en el control de la polimerización de la actina F, el mantenimiento de la densidad de la matriz extracelular (ECM) y la modulación de la proliferación de miofibroblasto y el desarrollo de fibrosis pulmonar. Obtenido de: Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinowski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549–57.

Fisiopatología

El virus SARS-CoV-2 se propaga a través de **transmisión directa**, por contacto con el aerosol de gotitas respiratorias; estas partículas respiratorias pueden ser inhaladas por otras personas depositándose en ojos, nariz y/o boca (19). De acuerdo a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), existen tres principales formas en las que se propaga el COVID-19:

- Al inhalar estando cerca de una persona infectada, al menos 1.83 metros (6 pies), que exhala pequeñas gotículas o partículas que contienen el virus.
- Al hacer que estas pequeñas partículas respiratorias infectadas se depositen en ojos, nariz y/o boca a través de salpicaduras o aspersiones como las generadas al toser o estornudar.
- Al tocarse los ojos, nariz y/o boca con las manos contaminadas del virus.

Un estudio de Estados Unidos publicado el pasado 16 de abril de 2020 en el *New England Journal of Medicine (NEJM)* (20), reportó que el virus SARS-CoV-2 dura en aerosoles hasta 3 horas, siendo detectable en superficies de plástico y acero inoxidable hasta por 72hrs, 24hrs en cartón y 4hrs en cobre, lo que hace que prevalezca el riesgo de infección tan alto. COVID-19 posee un periodo de incubación promedio de 5 días

Clasificación de la severidad de la enfermedad por COVID-19

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha clasificado a la enfermedad por COVID-19 en:

Enfermedad leve

- Pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de hipoxia o neumonía.
- Los síntomas incluyen: fiebre, tos, fatiga, anorexia, disnea y mialgia. Otros síntomas inespecíficos incluyen dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náuseas/vómitos y pérdida del olfato/gusto. Las manifestaciones neurológicas adicionales notificadas incluyen mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos que sugieran un accidente cerebrovascular.
- Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas pueden presentar síntomas atípicos como: fatiga, disminución del estado de alerta, movilidad reducida, diarrea, pérdida del apetito, delirium, ausencia de fiebre.

Enfermedad moderada

- Signos clínicos de neumonía: fiebre, tos, disnea, taquipnea, pero sin signos de neumonía grave, incluidos niveles de saturación de oxígeno en sangre (SpO_2) $\geq 90\%$ al aire ambiente.
- Las imágenes de tórax pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares.

Enfermedad severa

- Signos clínicos de neumonía: fiebre, tos, disnea, respiración rápida, más uno de los siguientes:
 - Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / minuto
 - Dificultad respiratoria severa
 - $SpO_2 < 90\%$ al aire ambiente.

- Si bien el diagnóstico se puede realizar por motivos clínicos, las imágenes de tórax pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares (21).

Los Institutos Nacionales de Salud, han clasificado de la siguiente forma a la enfermedad por COVID-19:

Infección asintomática o presintomática: Personas con resultado positivo en la prueba del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mediante una prueba virológica, pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19.

Enfermedad leve: Personas que tienen varios signos y síntomas, tales como: fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato. Sin dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.

Enfermedad moderada: Personas que tienen evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación clínica o imágenes y una saturación de oxígeno (SpO_2) $\geq 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar.

Enfermedad severa: Personas que tienen una frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, $SpO_2 < 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar, relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) < 300 mmHg o infiltrados pulmonares $> 50\%$.

Enfermedad crítica: Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica (22).

Una característica del COVID-19 severo es la rápida progresión de la insuficiencia respiratoria que a menudo requiere hospitalización o incluso tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se caracteriza por una endotelitis sistémica, una tormenta de citocinas severa, activación de la coagulación con mortalidad alta; los sobrevivientes presentan una función pulmonar reducida, polineuropatía y miopatía por enfermedades críticas así como un desacondicionamiento cardiorrespiratorio que podría describirse como una forma de Síndrome de Unidad de Cuidados Post-Intensivos (PICS) (23).

Escalas pronósticas

Además de la clasificación clínica de la enfermedad por COVID-19, fue necesario para nuestro estudio plantear adecuadamente la definición de COVID-19 moderado a severo en base a la aplicación de escalas pronósticas de gravedad; en enero del año 2021 fue publicado un artículo en España en el que se comparaban el rendimiento de las escalas pronósticas PSI, CURB-65, MuLBSTA y COVID-GRAM para predecir mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con SARS-CoV-2; se trató de un estudio observacional retrospectivo que incluyó adultos hospitalizados del 15 de marzo al 15 de mayo (3 meses) de 2020, de los cuales se incluyó a 208 pacientes con edad de 63 ± 17 años, de los cuales 57.7% eran hombres y 42.3% mujeres. Se realizó un análisis de curvas de ROC, calculando el área bajo la curva para las diferentes escalas, los resultados para mortalidad de las clasificaciones fueron: PSI 0,82 (IC 95%: 0,73-0,91); CURB-65 0,82 (0,73-0,91); MuLBSTA 0,72 (0,62-0,81) y COVID-GRAM 0,86 (0,70-1). Las áreas para necesidad de ventilación mecánica invasiva fueron: PSI 0,73 (IC 95%: 0,64-0,82); CURB-65 0,66 (0,55-0,77); MuLBSTA 0,78 (0,69-0,86) y COVID-GRAM 0,76 (0,67-0,85), respectivamente. Concluyendo que la escala COVID-GRAM fue la más precisa para identificar a los pacientes con mayor mortalidad ingresados con neumonía por SARS-CoV-2; no obstante, ninguna de estas escalas predice de forma precisa la necesidad de ventilación mecánica invasiva con ingreso en UCI (24); sin embargo si nos hablan de que son herramientas objetivas que nos ayudan a clasificar de forma rápida y correcta a los pacientes con respecto a neumonía ya sea bacterianas o virales.

La escala MuLBSTA se publicó en 2019, fue diseñada para evaluar el riesgo de mortalidad por neumonía viral a los 90 días, presenta una sensibilidad del 77.6% y especificidad de 77.8% para predecir mortalidad a los 30 y 90 días, tal como la escala CURB-65. Utiliza parámetros como la presencia de infiltrados multilobulares, recuento absoluto de linfocitos, presencia de coinfección bacteriana detectado por esputo o hemocultivo, antecedente de tabaquismo, historia de hipertensión arterial, edad de 60 años como corte (25).

La escala COVID-GRAM predice el desarrollo de una enfermedad crítica, los predictores de la puntuación de riesgo incluyen: anomalía en la radiografía de tórax, edad, hemoptisis, disnea, inconsciencia, número de comorbilidades, antecedentes de cáncer, proporción de neutrófilos a linfocitos, lactato deshidrogenasa y bilirrubina directa (26). Esta puntuación es solo para pacientes hospitalizados; presenta una sensibilidad del 97.7% con especificidad de 32.7% .

México no se quedó atrás y a través del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y el Gobierno Federal se creó una calculadora de complicación de salud por COVID-19, esta herramienta permite estimar la probabilidad de agravamiento de la enfermedad por COVID-19, basándose en los factores de riesgo presentes al momento de la enfermedad; los parámetros que contempla son sexo, edad, índice de masa corporal, presencia de Hipertensión, Diabetes Mellitus, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Enfermedad Renal crónica e Inmunosupresión; calculando así los factores de riesgo considerando un nivel de riesgo medio o alto de agravamiento de la enfermedad; dicha herramienta se encuentra disponible en: <https://www.imss.gob.mx/covid-19/calculadora-complicaciones> (27).

Clínica

Pocos han sido los estudios que incluyen población adulta mayor debido a las implicaciones éticas, las comorbilidades que presentan y la alta mortalidad que presentaba este grupo como para hacer un seguimiento, sin embargo se han podido realizar estudios retrospectivos en los cuales se describe la clínica que este grupo etario presenta.

De los primeros estudios realizados en un Centro Médico de Emergencias de Beijing China se obtuvo una muestra de 60 adultos mayores de los cuales 44 de ellos tenían entre 65 a 79 años, 16 pacientes eran mayores de 80 años con una discreta predominancia sobre el sexo masculino (56.7%); en este estudio el síntoma más común fue fiebre entre 37.3 - 38°C (47.75%) seguido de tos (34, 56,7 %), disnea (18, 30,0 %) y fatiga (14, 23,3 %); estos pacientes debido a comorbilidades presentes como hipertensión arterial, EPOC, enfermedad coronaria, diabetes, enfermedad cerebrovascular entre otras enfermedades crónico degenerativas, podían desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico y muerte. En el caso de los pacientes afebriles aumentó la dificultad para identificar y diagnosticar COVID-19, esto debido a una baja respuesta inmune (28).

Otro estudio que incluía 21 pacientes adultos mayores críticamente enfermos por infección por SARS-CoV-2, con una edad promedio de 70 años, encontró que los síntomas de presentación más comunes eran dificultad para respirar (76%), fiebre (52%) y tos (48%). Hasta el 86% de los adultos mayores presentaba comorbilidades, siendo las más significativas ERC (48%), insuficiencia cardíaca congestiva (43%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (33%) y diabetes (33%) (29).

Al tratarse de un virus, este, tiende a cambiar la forma de presentación por lo que comenzó a modificarse la clínica, presentando en las primeras olas epidemiológicas, en la mayoría de los casos fiebre mayor de 38°C (98%), tos (76%), disnea (55%), mialgias, fatiga (hasta 44%) (30), rinorrea, dolor de garganta, mareos, cefalea, náusea, vómito, diarrea en algunos casos, así como alteración del gusto y/o del olfato en personas infectadas (18).

Diagnóstico por laboratorio

La prueba de ácido nucleico es la técnica principal para el diagnóstico por laboratorio; las pruebas de antígenos virales o anticuerpos serológicos también han sido útiles como pruebas a corto plazo. Otra herramienta bioquímica que ha sido utilizada durante emergencias sanitarias internacionales es la medición de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), al ser un método sensible (83.3%) y específico para detectar agentes patógenos en pacientes con una infección respiratoria aguda (17). En ocasiones la RT-PCR puede producir resultados falsos negativos iniciales, por lo que, se sugiere que los pacientes con hallazgos típicos de tomografía, pero resultados de RT-PCR negativos deben aislarse, y debe repetirse la RT-PCR para evitar diagnósticos erróneos (31).

Diagnóstico por Imagen

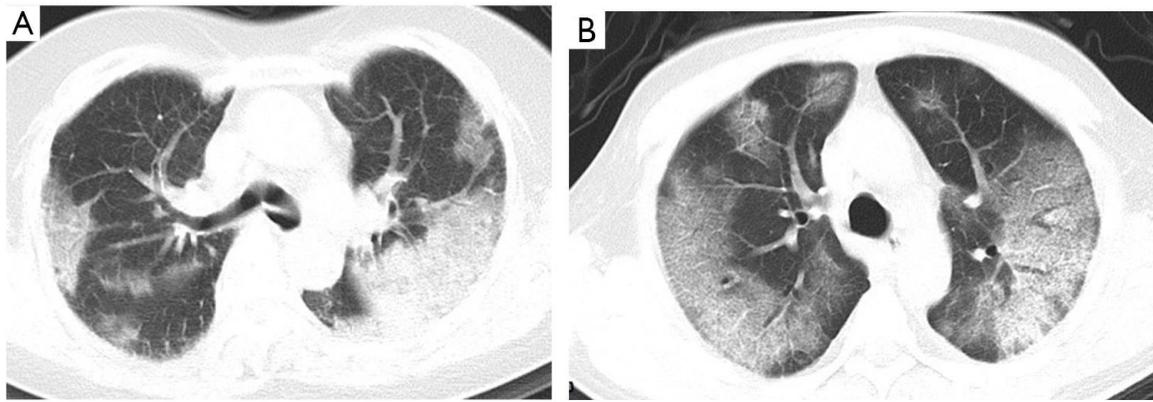
La tomografía computarizada (TC) de tórax se usa con frecuencia en el diagnóstico de la enfermedad por COVID-19 para detectar cambios anormales en los pulmones y monitorear la progresión de la enfermedad.

Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de la literatura disponible hasta mayo de 2020, de estudios por tomografía de pacientes con COVID-19 en diferentes estadios de la enfermedad en el cual se encontraron que las lesiones pulmonares afectaban con mayor frecuencia a los pulmones de forma bilateral (78%, IC del 95%: 45-100%), presentaban una distribución periférica (65,35%, IC del 95%: 25,93-100%), era menos probable que tuvieran una distribución central (3,57%, IC del 95%: 0,99-9,80%). Así como presencia de opacidades en vidrio despolido (58,05%, IC del 95%: 16,67-100%), consolidación (44,18%, IC del 95%: 1,61-71,46%) y opacidades en vidrio despolido más consolidación (52,99%, IC del 95%: 19,05-76,79%) fueron los hallazgos más comunes informados en el 94,5% (52/55) de los estudios, seguidos del broncograma aéreo (42,50%, IC del 95%: 7,78-80,39%). Las opacidades lineales (41,29%, IC del 95%: 7,44-65,06%), el patrón de

empedrado (crazy-paving) (23,57%, IC del 95%: 3,13 a 91,67%) y el engrosamiento del tabique interlobulillar (22,91%, IC del 95%: 0,90 a 80,49%), se describieron como hallazgos de imagen típicos (31).

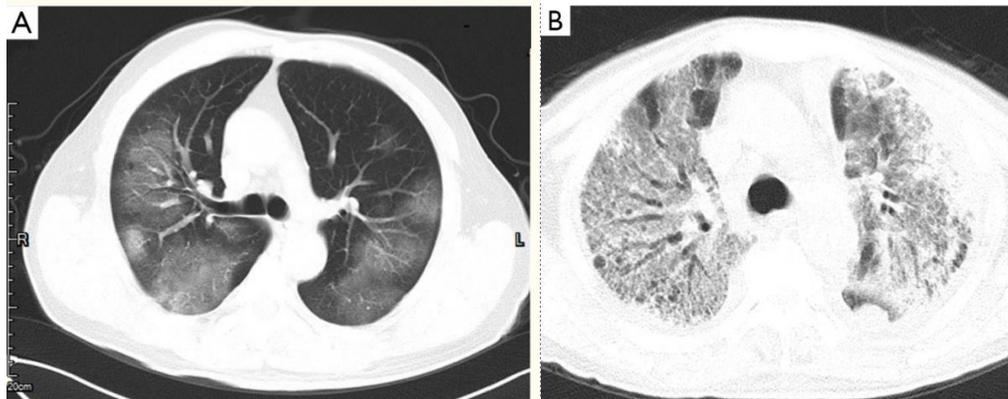
El valor diagnóstico de la tomografía computarizada (TC), posee una sensibilidad de 92.15% y especificidad del 79.32% para neumonía por COVID-19 en población mexicana (32); a continuación, se muestran unas imágenes en adultos mayores con COVID-19, donde se observan los patrones previamente descritos.

Imagen 1. TC Tórax con patrón de empedrado (crazy-paving) en pacientes con COVID-19



A) Mujer de 72 años de edad con lesiones más graves en pulmón izquierdo que en el derecho. B) Hombre de 51 años con aumento de opacidades de consolidación en ambos pulmones con presencia de broncograma aéreo. Obtenido de: Sun Z, Zhang N, Li Y, Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. Quant Imaging Med Surg. 2020;10(5):1058–79.

Imagen 2. TC Tórax con broncograma aéreo en pacientes con COVID-19



A) Hombre de 76 años de edad en el que se observa broncograma aéreo en múltiples lesiones con opacidades en vidrio despulido. B) Hombre de 73 años de edad, el broncograma aéreo se ve claramente en áreas extensas de consolidación en ambos pulmones con opacidades en vidrio despulido. Obtenido de: Sun Z, Zhang N, Li Y, Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. Quant Imaging Med Surg. 2020;10(5):1058–79.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen una enfermedad leve o moderada, sin embargo, hasta el 5-10% presentaron enfermedad grave mortal; la oxigenoterapia y el manejo de líquidos, siguen siendo el estándar de atención. Los antivirales pueden demostrarse como seguros y efectivos solo en el contexto de ensayos clínico aleatorios (32).

El tratamiento en fase aguda es en gran medida sintomático a pesar de los grandes esfuerzos en el campo de la investigación para probar nuevas alternativas de tratamiento, estas se han visto insuficientes para demostrar algún cambio significativo en el progreso de la enfermedad.

Debido a la hipoxemia severa que se presenta en estos pacientes, se requiere oxigenoterapia en la mayoría de los casos a flujos altos, mayores de 10lpm, y medidas de apoyo (33) como la pronación, lateralización a fin de promover un adecuado flujo en las bases pulmonares y así mismo la movilización como prevención de lesiones por presión en adultos mayores.

Complicaciones

Las complicaciones incluyen aquellas que cumplen los criterios de diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) como son: anemia, lesión miocárdica aguda, insuficiencia cardíaca e infección secundaria, insuficiencia renal, eventos tromboembólicos, choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple en casos graves (34). Los síntomas son persistentes, incluso en casos leves, las secuelas de la infección incluyen fatiga, disnea, taquicardia, pérdida de masa muscular (35), dolor prolongado, debilidad muscular, dificultad para dormir, ansiedad, depresión (36), reducción de la capacidad funcional y mala calidad de vida; hasta el momento una cosa es clara, la rehabilitación cardiopulmonar mejora la capacidad funcional, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes a corto mediano plazo, sin embargo es difícil aún predecir las complicaciones a largo plazo por esta enfermedad.

VACUNACIÓN

Hablar de vacunación, también, inmunización en el adulto mayor implica un gran reto, ya que, debe contemplar la capacidad del sistema inmunológico de reconocer los agentes patógenos infecciosos, diferenciarlos de las células y los tejidos propios, para después realizar una respuesta sistémica que limite el daño y así poder erradicar los antígenos del cuerpo de forma segura, de aquí radica la razón del presente estudio.

Es un hecho que habrá variabilidad en la respuesta a vacunas en el adulto mayor, esto debido a los cambios asociados a la inmunidad innata y adaptativa que producen una respuesta disminuida ante las vacunas, pero el desarrollo de al menos una vacuna eficaz ayudó al control de la enfermedad por COVID-19.

Si bien sabemos, hasta el momento, el impacto sanitario y socioeconómico es profundo, la comunidad científica se vio en la necesidad de desarrollar a principios de abril de 2020 ensayos clínicos para desarrollar la vacuna contra COVID-19 una vez obtenida la secuencia genética del SARS-CoV-2 publicada en el 11 de enero de 2020; inicialmente se desarrollaron 78 productos de los cuales solo 5 vacunas pasaron a desarrollo clínico, estos fueron:

- *mRNA-1273*. Vacuna de ARNm que codifica la proteína S encapsulado en nanopartículas lipídicas (Moderna).
-
- *Ad5-nCoV*. Vector de adenovirus tipo5 que expresa la proteína S (CanSino Biologicals).
-
- *INO-4800*. Plásmido de ADN que codifica la proteína S administrada por electroporación (Inovio Pharmaceutical).
-
- *LV-SMENP-DC*. Células dendríticas modificadas con vector lentiviral que incluyen minigenes que expresan dominios conservados de proteínas estructurales y proteasas (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute).
-
- *aAPC específico de patógeno*. Células presentadoras de antígeno modificadas con vector lentiviral (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute) (37).
-

No bastó con el desarrollo de 5 tipos de vacunas, ya que el virus SARS-COV-2 continuó modificándose con nuevas variantes, ante ello los ensayos clínicos de otros prototipos continuaron; a continuación, se explica a detalle cada tipo de vacuna y las vacunas que llegaron a México para los adultos mayores.

Vacunas ARNm:

Funcionan inyectando ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifica la proteína pico (*spike*, S) del SARS-CoV-2 directamente en el huésped; aunque el ARNm puro se degrada rápidamente, una serie de avances tecnológicos en los métodos de administración y los portadores de ARN permiten una captación eficiente y segura del ARNm en el citosol de las células, donde los ribosomas luego traducen el ARNm para producir una proteína viable que luego pueda estimular el sistema inmunológico como respuesta frente al antígeno (38).

Las vacunas de ARNm tienen ventajas sobre las vacunas convencionales por la ausencia de integración del genoma, la mejora de las respuestas inmunitarias, el rápido desarrollo y la producción de antígenos multiméricos. Cabe destacar que, Moderna comenzó sus pruebas clínicas de la vacuna basada en ARNm solo 63 días después de la identificación de la secuencia genética del virus (39).

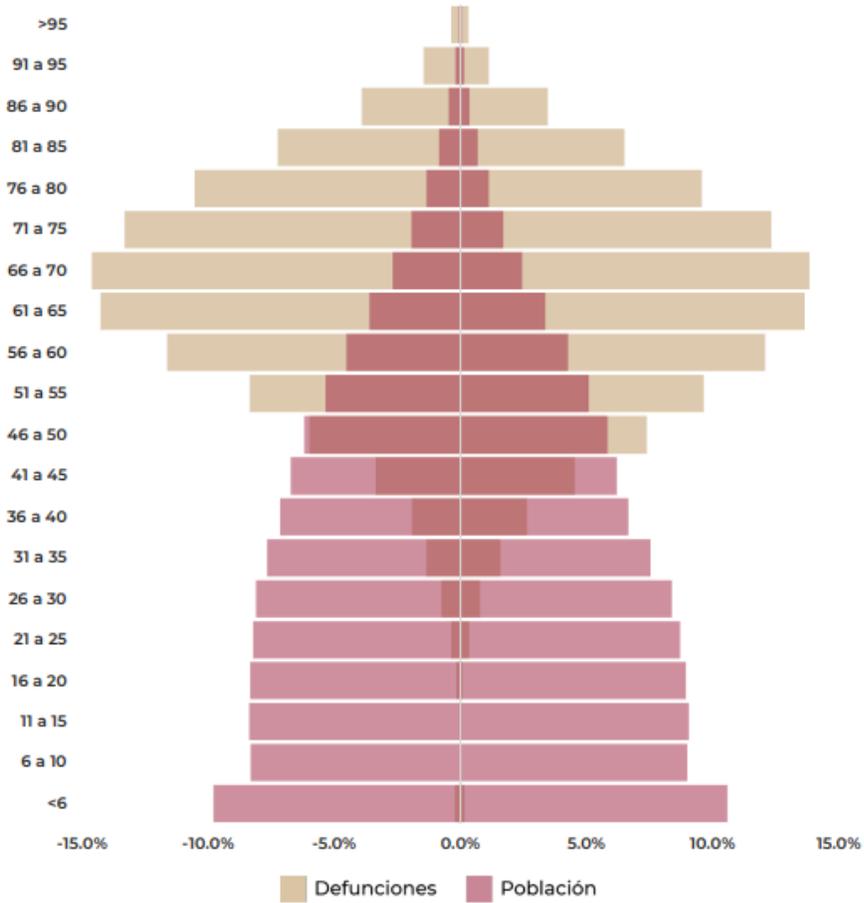
La *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), una alianza fundada en Davos en 2017 por los gobiernos de Noruega e India, la Fundación Bill y Melinda Gates, el Wellcome Trust y el Foro Económico Mundial con la misión de acelerar el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas emergentes y permitir el acceso equitativo a estas vacunas para las personas durante los brotes, trabajaron con las autoridades sanitarias mundiales y los fabricantes de vacunas para apoyar el desarrollo de vacunas contra COVID-19. (40)

La mayoría de los candidatos en fase preclínica usaron tecnologías convencionales (proteínas recombinantes, virus vivos atenuados, virus inactivados y partículas similares a virus [VLP]), destacando con favorables resultados aquellos que usaron subunidades de proteínas recombinantes; más específicamente: proteína S recombinante purificada (obtenida por ingeniería genética), ya sea como una proteína completa, solo un fragmento o como proteína de fusión. Estudios previos con SARS-CoV-1 y MERS-CoV contribuyeron en el conocimiento del mecanismo infectivo del SARS-CoV-2 y a la elección de moléculas candidatas para las posibles vacunas. Las vacunas de ARN y ADN se pueden hacer

rápidamente porque no requieren cultivo ni fermentación, sino que se utilizan procesos sintéticos.

El Gobierno de México, dio a conocer un documento rector para la vacunación contra COVID-19 que por título lleva “Política nacional de vacunación contra el virus que ocasiona la enfermedad infecciosa COVID-19”; en el cual a través de un Grupo Técnico Asesor para la Vacuna (GTAV) conformado por expertos en materia de inmunología, vacunación, infectología, sociología, sistemas y economía de la salud; tomó en cuenta cuatro ejes de priorización para la vacunación en México, en los cuales se contemplo: Edad de las personas, comorbilidades personales, grupos de atención prioritaria, y comportamiento de la epidemia Llegaron a la conclusión de establecer una estrategia enfocada en reducir las muertes asociadas con COVID-19, diseñada con base en la mortalidad observada en México hasta ese momento.

Figura 3. Distribución porcentual de población mexicana y defunciones por COVID-19 por grupo de edad y sexo. México 2020.



Adaptado de: Gobierno Federal. Política Nacional de Vacunación contra el virus SARS-CoV-2, para la prevención de la COVID-19 en México. Versión 5.1. Abril 2021. pp:1-68. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021_13h00_PNVx_COVID_19.pdf

Con base en los resultados de este análisis, los grupos priorizados en orden de relación fueron:

1. Personal sanitario que enfrentaba COVID-19 (estimado en 1.1 millón de personas)
2. Adultos mayores: a. Mayores de 80 años (2,035,415 personas) b. Personas de 70 a 79 años (4,225,668 personas) c. Personas de 60 a 69 años (8,199,671 personas)
3. Personas con comorbilidad o comorbilidades, tales como: obesidad mórbida, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades cerebrovasculares, infección por VIH, enfermedad renal crónica, estados patológicos que requieren de inmunosupresión, cáncer en tratamiento (41).

La vacunación de adultos mayores tuvo un enfoque primario al presentar mayor vulnerabilidad territorial, por lo que el programa de vacunación inició con la población que residía en las regiones con mayor índice de casos.

Vacunas disponibles para México

A finales de noviembre de 2020, la farmacéutica Pfizer ingresó a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) su carpeta, para solicitar autorización para uso de emergencia de su vacuna desarrollada bajo la novedosa plataforma ARN mensajero, misma que se desarrolló en conjunto con la alemana BioNTech y la China Fosun pharma. El pasado 11 de diciembre del 2020, COFEPRIS dictaminó como procedente la solicitud de autorización para uso de emergencia de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 contra el virus SARS-CoV-2. Asimismo, AstraZeneca ingresó expediente para la vacuna desarrollada por la farmacéutica y la Universidad Oxford; el 4 de enero de 2021, COFEPRIS otorgó la autorización para uso de emergencia en México de esta vacuna. Fue hasta el 2 de febrero de 2021 que se otorgó la autorización para su uso de emergencia de la vacuna Gam-COVID-Vac (Sputnik V), y finalmente el 9 de febrero de este mismo año se otorgó la autorización a las vacunas de las farmacéuticas Sinovac y CanSino (42).

De acuerdo con la información disponible por parte de la Secretaría de Relaciones Exteriores, el calendario de vacunación contemplaba que entre diciembre de 2020 y diciembre de 2021 se recibirán suficientes dosis para inmunizar 17.2 millones de personas con la vacuna de Pfizer/BioNTech, 35 millones con la vacuna CanSinoBio y 30.8 millones con la de AstraZeneca, con un total de 83 millones de mexicanas y mexicanos inmunizadas. Además, se sumaron 25.8 millones de dosis mediante el mecanismo COVAX, para lograr la meta de vacunar al menos al 70% de la población en México en un período máximo de 18 meses.

Para el 12 de enero de 2021, se habían recibido en el país 546 mil 975 dosis de vacuna de la compañía Pfizer, su aplicación inició en el país el 24 de diciembre del 2020 en la Ciudad de México, Coahuila, Estado de México, Querétaro y Nuevo León, y a partir del 12 de enero de 2021, en todo el territorio nacional.

Para adultos mayores el periodo de inmunización inició a partir de febrero a abril de 2021, donde se contemplaban a 14.4 millones de personas de 60 años o más; sin embargo ante el desabasto de la vacuna Pfizer. El resto de los esquemas se completó con otras vacunas como CanSino y AstraZeneca, las cuales tendrían una logística diferente y más armonizada al programa de vacunación universal dadas las características de refrigeración de las vacunas, y de fabricación mediante plataformas convencionales, pues estas se deben mantener entre 2°C y 8°C en refrigeración convencional de biológicos (42).

Fue necesario establecer que ante la situación, las vacunas utilizadas en esas primeras etapas de la inmunización contra COVID-19 eran productos nuevos que tendrían una aprobación de uso de emergencia. Ante este escenario fue y sigue siendo fundamental la farmacovigilancia de los posibles eventos adversos, a través de la detección, investigación y análisis de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI).

A continuación, se describen las 5 vacunas que se utilizaron para inmunizar contra COVID-19 a la población mayor de 60 años de edad en Ciudad de México, específicamente en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en Hospital General de Zona No.27.

VACUNA DE PFIZER BioNTech

Esta vacuna se encuentra compuesta por ARNm modificado con nucleósidos (modRNA) formulado con nano partículas lipídicas (ARNm) que codifican la glicoproteína “Spike” (S),

esencial para que el virus se adhiera a las células humana y las infecte; tras la aplicación, las células huésped captan en ARNm la proteína y la presentan al sistema inmunológico; por lo tanto el huésped puede generar una respuesta inmune contra la proteína S, que protegerá contra la infección por SARS-Cov-2.

Cada dosis de 0.3ml de vacuna contiene 30 mcg de un ARNm modificado con nucleósidos (en nanopartículas lipídicas); no contiene conservantes; los tapones de los viales no están hechos con látex de caucho natural. (43).

Se administran como una serie de 2 dosis, con 3 semanas de diferencia (0,21 días), en el músculo deltoides; se puede administrar una tercera dosis al menos 4 semanas después de la segunda dosis en personas inmunocomprometidas (44).

Se suministra como una suspensión congelada en viales de dosis múltiples; cada vial debe diluirse con 1,8 ml de cloruro de sodio inyectable estéril al 0,9% antes de su uso para formar la vacuna. Después de la dilución, almacene los viales entre +2 a +8° C y utilícelos dentro de las 6 horas posteriores a la dilución; cada frasco contiene 5 dosis de 0.3 ml.

Precauciones

La seguridad de la vacuna no ha sido probada en embarazadas, ni tampoco en mujeres en periodo de lactancia, por lo que no se debe administrar a este grupo. Es posible que la vacuna no proteja a todas las personas que reciban la vacuna. Una segunda dosis no debe ser administrada en aquellas personas que tuvieron anafilaxia en la primera dosis. La vacunación se debe posponer en individuos con enfermedad febril aguda grave.

Grupos de población especiales

Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmune disminuida a la vacuna. Los pacientes con terapia anticoagulante o con trastornos de la coagulación no controlados, no deben recibir la vacuna a menos que el beneficio sea superior al riesgo.

Efectos adversos

En los estudios clínicos, las reacciones adversas en participantes de 16 años o más incluyeron dolor en el lugar de la inyección (84,1%), fatiga (62,9%), dolor de cabeza (55,1%), dolor muscular (38,3%), escalofríos (31,9%), dolor articular (23,6%), fiebre (14,2%), hinchazón en el lugar de la inyección (10,5%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (9,5%), náuseas (1,1%), malestar (0,5%) y linfadenopatía (0,3%) (43).

VACUNA ARNm-1273 DE MODERNA

Es una vacuna de ARN mensajero (ARNm); las células receptoras reciben la señal del ARNm de sintetizar la proteína del antígeno S singular del SARS-CoV-2, permitiendo que el cuerpo genere una respuesta inmune y retenga esa información en las células de memoria inmunológica.

Se trata de una suspensión multidosis (10 dosis), estéril, sin conservadores, recomendada para personas de 18 años de edad en adelante sin límite superior de edad; con indicación de 2 dosis (100 mcg, 0.5 ml cada una) con un intervalo de 28 días de la primera; si por alguna razón se retrasa la aplicación de la segunda dosis, la OMS recomienda que el intervalo entre dosis se puede ampliar hasta 42 días. No precisa dilución, se debe descongelar la vacuna antes de su uso a temperatura ambiente entre 15 y 25°C durante una hora o descongelar la vacuna en nevera entre +2 y +8°C durante 2 horas 30 minutos dejando el vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de su administración. Una vez extraída la primera dosis, mantener entre 2 y 25°C y desechar la vacuna no utilizada a las 6hrs, o al final de la sesión de inmunización, cualquiera que suceda antes.

Contraindicaciones

Historia conocida de anafilaxia ante cualquiera de los componentes de la vacuna. En particular, no debe administrarse ARNm-1273 a personas con una historia conocida de anafilaxia ante el polietilenglicol (PEG). Personas que hayan experimentado anafilaxia tras la primera dosis no se les debe administrar una segunda dosis de la vacuna ARNm 1273 u otra vacuna ARNm frente a la COVID 19 (por ejemplo, COMIRNATY® de Pfizer-BioNTech).

Precauciones

Todas las personas deben ser vacunadas en entornos sanitarios con capacidad para el tratamiento inmediato de la anafilaxia, y deberán permanecer en observación 15 minutos tras la vacunación; las personas con historia previa de anafilaxia deberán permanecer en observación 30 minutos tras la vacunación. Las alergias alimentarias, de contacto o estacionales, incluyendo a los huevos, la gelatina y el látex, no se consideran precauciones o contraindicaciones. Se debe posponer la vacunación de personas que presenten enfermedad febril aguda severa (temperatura corporal superior a 38,5 °C) hasta que desaparezca la fiebre. Se debe posponer la vacunación de personas con COVID 19 aguda hasta que se hayan recuperado de la enfermedad aguda y se cumplan los criterios para el fin de su aislamiento.

Grupos de población especiales

En base a datos disponibles en enero de 2021. Se recomienda la vacunación a personas con comorbilidades como enfermedad pulmonar crónica, patologías cardíacas significativas, obesidad severa, diabetes, enfermedad hepática e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se ha determinado aumentan el riesgo de sufrir COVID 19 severo. Para personas mayores extremadamente frágiles y personas mayores de 95 años con una esperanza de vida estimada en menos de 3 meses, se deberá realizar una valoración individual de los beneficios frente a los riesgos.

Eventos adversos

Son menos frecuentes y severos en >65 años que en adultos más jóvenes

- Muy frecuentes (>1/10): Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolor y rigidez muscular y de las articulaciones, dolor en el lugar de la inyección, fatiga, escalofríos, fiebre, linfadenopatía
- Frecuentes (>1/100 a >1/10): Erupción cutánea, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la inyección, vómitos, diarrea.
- Poco frecuentes (>1/1000 a <1/100): Picor en el lugar de inyección
- Raros (>1/10 000 a <1/100): Hinchazón de la cara, parálisis de Bell (parálisis facial periférica aguda)

- No conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles): Anafilaxia, hipersensibilidad (45).

VACUNA CONVIDECIA o Ad5-nCoV LABORATORIO CANSINO BIOLOGICALS INC

Vacuna recombinante que utiliza vector viral no replicante de adenovirus tipo 5 que expresa la glicoproteína Spike (S) del SARS-CoV-2, es una formulación líquida que contiene 5×10^{10} partículas virales, y se administra en una dosis; el laboratorio utiliza la plataforma de vacuna vectorial ya probada para el desarrollo de vacuna contra el Ébola. Tiene una tasa de eficacia del 65.7% para prevenir todos los casos sintomáticos de COVID-19 ocurridos entre 28 días a 52 semanas después de la vacunación; indicada en adultos de 18 a 60 años

Contraindicaciones

Reacción alérgica a cualquier componente de esta vacuna o vacunas similares. Personas que hayan experimentado reacciones alérgicas graves a las vacunas en el pasado (como reacciones alérgicas agudas, angioedema, disnea, etc.). Personas con epilepsia no controlada y otras enfermedades neurológicas progresivas y antecedentes del síndrome de Guillain-Barré. Mujeres embarazadas y en período de lactancia.

Precauciones

En las personas que padezcan enfermedades agudas, brote agudo de enfermedades crónicas, enfermedades crónicas graves, alergias y fiebre deberá usarse con precaución. Si es necesario, la vacunación se retrasará después de la evaluación del médico. Uso con precaución en personas con diabetes y aquellos con antecedentes de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental o con antecedentes familiares; en personas con antecedentes de asma, trombocitopenia o cualquier disfunción de la coagulación ya que la inyección intramuscular puede causar sangrado. Los datos de seguridad y eficacia para personas con función inmunológica dañada (como tumores malignos, síndrome nefrótico) son limitados. Esas personas deben vacunarse basándose en consideraciones individualizadas. Personas con infección por VIH, hay datos muy limitados disponibles en esta población. Se recomienda que el uso de esta vacuna en personas con infección por

VIH positiva se realice bajo estricta supervisión médica. Al igual que otras vacunas, es posible que la vacuna Ad5-nCoV no produzca una eficacia del 100% en la población vacunada.

Grupos de población especial

Los datos de seguridad y eficacia de personas de 60 años o más son limitados en los ensayos clínicos; en los menores de 55 años durante la fase II mostraron buena respuesta de anticuerpos después de una sola dosis.

Eventos adversos

Reacción adversa local en el sitio de inyección:

- Muy frecuentes: Dolor
- Frecuentes: Hinchazón, picazón, enrojecimiento, induración
- Poco frecuentes: Sangrado, erupción cutánea, celulitis

Reacciones adversas sistémicas:

- Muy frecuentes: Fiebre, cefalea, fatiga, mialgia, somnolencia, náusea, diarrea.
- Frecuentes: Dolor articular, tos, dolor de garganta, vómito, pérdida de apetito, mareo, prurito.
- - Poco frecuentes: Hipoestesia, disfunción gastrointestinal, inflamación de las articulaciones, síncope, dificultad para respirar, broncoespasmo agudo, picazón (fuera del sitio de vacunación), reacción alérgica aguda (46).

VACUNA SPUTNIK V

Se obtiene por biotecnología, y no contiene al virus SARS-CoV-2 ni su genoma completo. El producto consta de 2 componentes: incluye como vector un adenovirus recombinante no replicativo basado en el serotipo 26 de adenovirus humano que porta el gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2; el componente 2 incluye un vector basado en el serotipo 5 de adenovirus humano que porta el gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2.

La vacuna induce la inmunidad humoral y celular contra la infección por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2. Sus propiedades inmunológicas y la seguridad de la vacuna fueron estudiadas en un estudio clínico en voluntarios adultos sanos de ambos sexos de 18 a 60 años; la inmunogenicidad se evaluó por el nivel de anticuerpos IgG específicos contra la proteína S del coronavirus SARS-CoV-2 y por anticuerpos neutralizantes contra el virus, así como por la formación de linfocitos T-helper (CD4 +) y citotóxicos (CD8+) específicos.

Todos los participantes del estudio desarrollaron anticuerpos específicos al día 42 post vacunación, con eficacia del 91.8% en personas de 60 años y mayores; la inmunización de los voluntarios condujo a la formación de anticuerpos en el 98,1% el día 28 después de la vacunación y la variable de seguridad mostró un perfil que no difirió del observado en el resto de la población.

La dosis de la vacuna se administra en 2 componentes o dos dosis:

- Componente 1 (rAd26-S): Principio activo: partículas recombinantes de adenovirus humano del serotipo 26, que contienen el gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2, en una cantidad de $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ partículas / dosis. Excipientes: 1,21 mg de Tris (hidroximetil) aminometano, 2,19 mg de cloruro de sodio, 25 mg de sacarosa, 102 mcg de cloruro de magnesio hexahidrato, 19 mcg de sal sódica dihidrato de EDTA, 80 – 250 mcl de polisorbato, 2.5 mcl de etanol al 95%, solvente para preparaciones inyectables hasta 0.5ml.
- Componente 2 (rAd5-S): Principio activo: partículas recombinantes de adenovirus humano del serotipo 5, que contienen el gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2, en una cantidad de $(1,0 \pm 0,5) \times 10^{11}$ partículas / dosis. Excipientes: 1,21 mg de Tris (hidroximetil) aminometano, 2,19 mg de cloruro de sodio, 25 mg de sacarosa, 102 mcg de cloruro de magnesio hexahidrato, 19 mcg de sal sódica dihidrato de EDTA, 80 – 250 mcl de polisorbato, 2.5 mcl de etanol al 95%, solvente para preparaciones inyectables hasta 0.5ml.

Actualmente se desconoce el título de anticuerpos considerado protector y la duración de la protección. Se aplica en inyección intramuscular, en vial; la vacuna es termolábil por lo que debe mantenerse en un lugar oscuro, requiere cadena de frío que asegure -18°C o menor, una vez descongelada se puede usar después de 7 a 20 minutos dependiendo la temperatura ambiente y se debe usar dentro de 2hrs posterior a la descongelación. En vial

multidosis, 5 dosis por ampolleta. Intervalo mínimo entre dosis es de 3 semanas, es decir segunda dosis a partir del día 21.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de una vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares; antecedente de reacciones alérgicas graves (que impliquen compromiso respiratorio que requiera asistencia médica) o anafilaxia; enfermedades agudas graves (infecciosas y no infecciosas) o exacerbación de enfermedades crónicas, que impliquen compromiso del estado general (ej. asma grave no controlado); embarazo y período de lactancia (no se ha estudiado su eficacia y seguridad durante este período) *; edad hasta 18 años (debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad en este grupo etario).

Complicaciones graves posvacunación (shock anafiláctico, reacciones alérgicas generalizadas y graves, síndrome convulsivo, fiebre superior a 40° C, etc.) por la inyección del Componente 1 de la vacuna.

Precauciones

En personas que presentaron antecedente de COVID-19 o que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 o plasma de convaleciente, se recomienda que la vacunación se posponga durante al menos 90 días desde el tratamiento para evitar su interferencia en la respuesta inmune inducida por la vacuna.

Los eventos adversos son principalmente leves o moderados y pueden desarrollarse en el transcurso del primer o segundo día después de la vacunación, resolviendo dentro de los 3 días posteriores.

- Locales: dolor en el lugar de la inyección, hiperemia, hinchazón
- Generales: reacciones a corto plazo como síndrome pseudogripal de corta duración (caracterizado por escalofríos, fiebre, artralgia, mialgia, astenia, malestar general, dolor de cabeza).
- Menos frecuentes: Generales: náuseas, dispepsia, disminución del apetito y adenomegalias regionales. Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones

alérgicas, un aumento a corto plazo del nivel plasmático de transaminasas, creatinina y creatinfosfoquinasa

Se recomienda el uso de AINEs/paracetamol ante la aparición de fiebre después de la vacunación.

Grupos de Población especial

Se recomienda para personas de 60 años o más con enfermedades subyacentes como diabetes, obesidad grado 2 o mayor, y/o enfermedades crónicas renales, respiratorias o cardíacas. En personas inmunocomprometidas, aun no hay suficientes estudios de eficacia y seguridad relacionados a la administración de la vacuna en esta población; los primeros resultados del ensayo en fase III en 20 casos positivos sugieren una eficacia del 92% (47).

VACUNA ASTRA ZENECA

Vacuna monovalente compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé no replicativo (ChAdOx1) producido mediante técnicas de recombinación de ADN, que expresa la proteína S (espícula) de SARS-CoV-2 no estabilizada en la conformación pre-fusión. Cada dosis de 0,5 ml contiene al menos de $2,5 \times 10^8$ de unidades infectivas de adenovirus de chimpancé que codifica la proteína S del virus SARS-CoV-2. Después de su administración, la proteína S de SARS-Cov-2 se expresa localmente, estimulando tanto la producción de anticuerpos neutralizantes como la respuesta celular, contribuyendo a la protección frente a COVID-19. Al ir vehiculizada la proteína S en un vector de adenovirus de chimpancé sin capacidad replicativa, la vacuna no puede producir enfermedad por adenovirus ni por SARS-CoV-2.

La eficacia en participantes con una o más comorbilidades fue del 58,3% (IC95%: 33,6%-73,9%), detectándose 25 y 60 casos de COVID-19 en los grupos vacunados (N=2.068) y control, (N=2.040) respectivamente. La evidencia muestra que la protección comienza aproximadamente a las tres semanas tras recibir la primera dosis de la vacuna, persistiendo hasta las doce semanas. Los datos disponibles de los ensayos clínicos evaluados para la autorización no permiten establecer la eficacia de la vacuna en personas de más de 55 años de edad

Requisitos de preparación, reconstitución, dilución

La vacuna se administra por vía intramuscular en 2 dosis (de 0.5 ml) separadas entre 8 y 12 semanas (56 a 84 días); el intervalo mínimo para una segunda dosis es de 21 días. La vacuna deberá conservarse entre 2°C y 8°C, una vez abierta podrá usarse en las 6 horas siguientes si se conserva a temperatura ambiente (hasta 30°C) o 48hrs si se conserva en frigorífico, una vez transcurrido ese tiempo tendrá que desecharse en contenedor de residuos biológicos

Política de vial multidosis

Se presenta en viales multidosis de vidrio transparente con tapa de plástico sellada con aluminio, que contienen unos 5 ml de la vacuna en viales de 10 dosis, siendo cada dosis de 0,5 ml. Los viales se conservan entre 2°C y 8°C antes de la administración.

Contraindicaciones

En personas que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad (de tipo anafiláctico) al compuesto activo o a cualquiera de los excipientes. En personas que hayan experimentado un síndrome de trombosis con trombocitopenia tras la vacunación con Vaxzevria. También está contraindicada en personas que han presentado previamente síndrome de fuga capilar (episodios agudos de edema que afectan principalmente a las extremidades, hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia). No se recomienda la vacunación con Vaxzevria a las personas menores de 60 años en base a las evaluaciones realizadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre los datos de farmacovigilancia detectados con esta vacuna.

Precauciones

Las reacciones adversas más frecuentes fueron inflamación en el lugar de inyección (>60%), dolor en el lugar de inyección, cefalea y cansancio (>50%), mialgias y malestar (>40%), sensación febril y escalofríos (>30%); artralgias y náuseas (>20%) y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (>7%). Mayoritariamente estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y se resuelven en pocos días. Estas reacciones son menos intensas y frecuentes tras la segunda

dosis y a mayor edad de los vacunados. Para reducir estos síntomas puede utilizarse paracetamol como tratamiento profiláctico antes de la vacunación y/o sintomático durante las primeras 24 horas.

Se ha observado muy raramente, una combinación de trombosis y trombocitopenia, en algunos casos acompañada de hemorragia, tras la vacunación con Vaxzevria. Esto incluye casos graves que se presentan como trombosis venosa, incluyendo localizaciones inusuales como la trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de venas espláncicas, así como trombosis arterial, concomitantes con trombocitopenia. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos ocurrieron dentro de los primeros catorce días después de la vacunación y se produjeron mayoritariamente en mujeres menores de 60 años de edad.

Personas mayores de 65 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 antes de recibir la primera dosis. Se administrará una pauta de dos dosis cuando estén completamente recuperadas y haya finalizado el período de aislamiento. No se esperarán 4-8 semanas tras la infección para la administración de la primera dosis. Personas mayores de 65 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 después de haber recibido la primera dosis. Se completará la pauta con una segunda dosis cuando estén completamente recuperadas y haya finalizado el período de aislamiento, garantizando el intervalo aconsejado entre dosis. No se esperarán 4-8 semanas tras la infección para la administración de la segunda dosis.

Grupos de Población especial

No se han observado problemas de seguridad ni contraindicaciones en las personas con condiciones de riesgo incluidas en los ensayos clínicos (39,3% del total de participantes). Por lo tanto, las personas con condiciones de riesgo pueden recibir esta vacuna a menos que esté contraindicada (48).

En los ensayos de Fase II en personas de 70 a 84 años muestran una buena respuesta de anticuerpos y eventos de baja reactogenicidad. El ensayo de fase III en el Reino Unido y Brasil mostró una eficacia del 70% (38).

A continuación, se presenta un resumen de las principales vacunas disponibles en México:

Cuadro 3. Resumen de las principales características de las vacunas disponibles en México.

Vacuna (Farmacéutica)	Nombre común	Plataforma de diseño	Dosis de esquema completo	Intervalo entre dosis	Eficacia	Edad de inicio de aplicación	Efectos secundarios más comunes
BNT162b2 Pfizer. Inc./BioNTech	Pfizer	ARN mensajero	2	3-6 semanas	88.9% a los 10 días de la 1ra dosis. 95% a los 7 días de la 2da dosis	12 años	Dolor en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre
AZD1222 Covishield AstraZeneca	Astra	Vector viral no replicante	2	8-12 semanas	70.4% con primera dosis, 90% con segunda dosis	18 años	Dolor en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre
Gam-COVID-Vac Centro nacional Gamaleya	Sputnik V	Vector viral no replicante	2	3-12 semanas	91.6%, en >60 años 91.8%	18 años	Dolor e hinchazón en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, malestar general y escalofrío.
CoronaVac Sinovac Research and Development Co	Sinovac	Virus inactivado	2	4-5 semanas	50.3%	18 años	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea y escalofrío.
Ad5-nCoV Covidencia CanSino Biologics Inc	Cansino	Vector viral no replicante	1	No aplica		18 años	Dolor, comezón, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea, náusea, vómito, bajo apetito, mareo, tos y dolor de garganta.

Adaptado de Información de la vacuna – Vacuna Covid [Internet]. Gob.mx. [citado el 24 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna> (49).

Fracasos de la vacunación anti COVID-19

Las personas mayores con comorbilidades y fragilidad han sido excluidas en gran medida y no hay datos publicados sobre seguridad y eficacia en este grupo (38).

1. Ausencia de seroconversión, ya que habrá pacientes vacunados que no llegan a forma anticuerpos
2. Manejo inadecuado de la vacuna, que puede ser el factor más importante de los fracasos sobre todo al tratar de seguir adecuadamente la cadena de frío, que va desde el laboratorio productor, el transporte hacia los centros secundarios de

distribución (zona militar en este caso), el almacenamiento en dicho lugar así como el almacenamiento en los puestos periféricos de aplicación y finalmente el manejo por el personal de salud en el momento de la ministración (42).

3. Técnicas inadecuadas de dilución (dosis) y de aplicación
4. Vacunación antes del periodo estipulado por cada proveedor
5. Aplicación simultanea con otras vacunas (49).

5. JUSTIFICACIÓN

La importancia de la vacunación ha marcado un hito en la historia natural de las enfermedades de origen infeccioso; con la pandemia que hoy en día nos continua aquejando, fue necesario el desarrollo prematuro de prototipos de vacuna contra COVID-19, esta medida tenía que ser costo-efectiva para controlar la pandemia, mejorando así su impacto en la salud, la economía y la sociedad.

A comienzos de la pandemia las únicas herramientas disponibles para la disminución de la morbilidad y mortalidad eran el reconocimiento temprano de signos y síntomas para iniciar el aislamiento por contacto, así como un tratamiento sintomático oportuno. Cabe señalar que la vacunación forma parte esencial de la prevención primaria en la salud de cada individuo; una o más dosis de una vacuna para determinada enfermedad protegerá contra ella durante periodos específicos o incluso de por vida; estas, favorecen un envejecimiento saludable al disminuir la mortalidad prematura por causas infecciosas, pero también porque contribuyen a disminuir la incidencia de discapacidad relacionada por hospitalización por dichas infecciones prevenibles por vacunación.

En el primer estudio modelado para cuantificar el impacto de las vacunas COVID-19 a escala global, mostró una reducción del 63% de mortalidad en el primer año después de la introducción de las vacunas para una población estimada de 19.8 millones pertenecientes a 185 países con 31.4 millones de muertes (50).

La pandemia de la COVID-19 ha evidenciado las tasas de mortalidad más altas en personas mayores con comorbilidades y con deterioro funcional; también ha expuesto la fragilidad de los sistemas de salud para apoyar a los adultos mayores y considerar sus necesidades únicas, entre otras (51).

A través de este estudio descriptivo se pretende dar a conocer si las vacunas empleadas en periodo de emergencia sanitaria pueden mejorar el desenlace fatal en adultos mayores que presentaron un cuadro de COVID-19 moderado o severo durante un periodo de 6 meses, teniendo en cuenta que la inmunosenescencia en el adulto mayor puede llegar a modificar el cuadro clínico y las manifestaciones de la enfermedad, de igual manera que hasta el momento hay poca información con respecto a este grupo de edad y mucho menos en población mexicana.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACION

Sin saberlo la humanidad ha tenido que afrontar una pandemia en pleno siglo XXI, no solo ha significado pérdidas humanas, sino a nivel social, educativo, científico, laboral y económico ha causado estragos. Inicialmente se creía que COVID-19 era una enfermedad que solo afectaba a la población vulnerable como mujeres embarazadas, personas con enfermedades crónicas y adultos mayores, de estas dos últimas categorías formaron parte una gran población que si bien tenían una buena reserva biológica les adjudicaba un mejor pronóstico; sin embargo, con el transcurso del tiempo nos fuimos percatando que este virus afecta de igual manera a cualquier persona susceptible. A pesar del esfuerzo tecnológico y científico en el desarrollo de múltiples fármacos para combatir la enfermedad, no existe un tratamiento específico, pero sí medicamentos que tratan de forma sintomática y equipo médico que tras su intervención han demostrado la reducción en la mortalidad.

Las Personas Adultas Mayores (PAM) en México son especialmente sensibles a Covid-19, pues una parte importante de este grupo poblacional presenta condiciones que la hacen vulnerable a esta enfermedad. De acuerdo al estudio sobre el envejecimiento global y la salud de adultos (SAGE por sus siglas en inglés), en México se estima que alrededor del 67% de las personas de 60 y más años de edad presenta diferentes enfermedades crónicas como: Angina de pecho, osteoartritis, asma, cataratas, **diabetes**, enfermedad cerebrovascular, **neumopatía crónica**, **hipertensión arterial** y depresión, lumbalgia crónica, déficit auditivo y **obesidad** (52).

No fue sino hasta que se pudo desarrollar una serie de vacunas contra la enfermedad que comenzó la disminución en el número de contagios; sin embargo aun contando con las medidas de contención y las vacunas disponibles en México se han presentado más olas de casos positivos para COVID-19, es por ello que surge la necesidad de conocer: ¿Cuál

es la mortalidad en adultos mayores vacunados con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo abril – septiembre 2021?.

7. OBJETIVO

Objetivo General

Determinar la mortalidad en adultos mayores vacunados con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo de abril a septiembre de 2021.

Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los adultos mayores vacunados que cursaron con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo de abril a septiembre de 2021.
- Identificar el tipo de vacuna que recibieron con más frecuencia los adultos mayores que cursaron con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo de abril a septiembre de 2021.
- Analizar si existe diferencia en el desenlace hospitalario de los adultos mayores vacunados y los no vacunados que cursaron con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo de abril a septiembre de 2021.
- Determinar la media de días de estancia intrahospitalaria en los adultos mayores vacunados que cursaron con COVID-19 moderado a severo hospitalizados en Hospital General de Zona No. 27 IMSS durante el periodo de abril a septiembre de 2021.

8. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de estudio: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal en adultos mayores vacunados hospitalizados por COVID-19 moderado a severo en el área de Geriátrica - Medicina Interna del Hospital General de Zona No.27 IMSS “Dr. Alfredo Badallo García”; ubicado en calle Lerdo No. 311, colonia Nonoalco Tlatelolco, delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México; México.

La población de estudio de referencia, fueron los pacientes mayores de 60 años previamente vacunados que se encontraban hospitalizados por COVID-19 moderado a severo con prueba rápida y/o PCR positiva para SARS-Cov-2, durante los meses de abril a septiembre de 2021 en Hospital General de Zona No.27 IMSS.

Se solicitó autorización al director de esta unidad para obtener acceso a los censos diarios en la plataforma electrónica DRIVE de los pacientes hospitalizados en el periodo establecido. Acudí al archivo clínico de la unidad para consultar notas clínicas de urgencias, notas de hospitalización, enfermería, que forman parte del expediente clínico para la recolección de datos estadísticos como son: edad, sexo, comorbilidades, saturación de oxígeno, dispositivo de oxigenoterapia empleado, presión arterial, laboratorios al ingreso, antecedente de la fecha de vacunación y tipo de vacuna, si contaba con esquema completo, incompleto o sin vacuna para el tipo de vacuna y rango de edad y así obtener una base de datos estandarizada; también se realizó la consulta en sistema electrónico de la constancia oficial de vacunación contra COVID-19, disponible en la página: <https://cvcovid.salud.gob.mx/>.

9. TAMAÑO DE MUESTRA

Al ser una investigación de tipo descriptivo, se requirió calcular una muestra para una sola población. Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo de muestra de variable cualitativa para población infinita:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

Donde:

n= Tamaño de la muestra

Z= Nivel de confianza

p= Proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q= Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1-p)

d= Amplitud del intervalo de confianza deseado

Con lo anterior, nuestro cálculo de muestra quedaría de la siguiente forma:

$$n = \frac{(1.96^2) \left[(0.8)(0.2) \right]}{(0.05)} = 245.76$$

Donde:

n= Tamaño de la muestra

Z= Nivel de confianza de 95% = 1.96 que es el valor de Z calculado en tablas

p= Proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia: 0.8

q= Proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio: 0.2

d= Amplitud del intervalo de confianza: 0.05

10. TÉCNICA DE MUESTREO

Para este tipo de estudio se realizará muestreo no probabilístico por cuotas, ya que se elegirá a los pacientes mayores de 60 años hospitalizados por cuadro de COVID-19 moderado a severo durante los meses de abril a septiembre de 2021 en HGZ No.27.

11. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE					
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categoría de las variables
Vacuna	Preparación biológica destinada a generar inmunidad contra una enfermedad mediante la producción de anticuerpos, para eliminar, prevenir o controlar estados patológicos	Se consideró a los pacientes que tuvieran esquema completo de vacunación (1 o 2 dosis), de los 5 tipos disponibles para adultos mayores al momento del estudio	Cualitativa nominal	Politómica	1: Pfizer 2: Astra Zeneca 3: Sputnik 4: Sinovac 5: CanSino

VARIABLE					
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categoría de las variables
Mortalidad	Número de defunciones ocurridas por una enfermedad determinada en relación a la población en que se presentan en un lugar y tiempo determinado	Se consideró el desenlace de la hospitalización de cada paciente incluido en el estudio, este incluía alta por mejoría o defunción	Cualitativa nominal	Dicotómica	1. Alta 2. Defunción

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categoría de las variables
Edad	Número de años vividos de una persona desde su nacimiento	Número de años registrado en el expediente clínico	Cualitativa ordinal	De intervalo	1: 60 a 74 años 2: 75 a 84 años 3: 85 a 99 años 4: 100 años o más
Sexo	Condición orgánica que distingue a los individuos de una especie	Se evaluó si pertenece al sexo femenino o masculino acentuado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Prueba COVID-19	Pruebas de diagnóstico moleculares o de antígenos para detección de COVID-19	Se consideró prueba rápida y/o PCR como positiva o negativa de acuerdo al resultado en plataforma electrónica del Hospital y para PCR de SINOLAVE	Cualitativa nominal	Dicotómica	0: Negativo 1: Positivo
Comorbilidad	Enfermedades coexistentes en una persona que por el grado de cronicidad y severidad modifican el riesgo de morir	Se evaluaron las enfermedades con mayor prevalencia durante el estudio. De acuerdo a la historia clínica en el expediente clínico de cada paciente del estudio	Cualitativa nominal	Dicotómica	0: Ausente 1: Presente 0: Ausente

		<p>1*Hipertensión Arterial (HTA)</p> <p>2*Diabetes tipo2</p> <p>3*Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)</p> <p>4*Enfermedad Renal Crónica</p> <p>5*Enfermedad Hepática Crónica</p> <p>6*Cáncer</p> <p>7*Enfermedad autoinmune</p>			<p>1: Presente</p> <p>0: Ausente 1: Presente</p>
Dispositivo para administración de oxígeno suplementario	Instrumento conectado a una toma de oxígeno con el cual se puede aportar, regular y suplementar dicho gas	Se tomaron en cuenta puntas nasales, mascarilla simple, mascarilla con bolsa reservorio, cánulas de alto flujo y ventilación mecánica invasiva. Corroborado a pie de cama del paciente y acentuado en notas de enfermería y evolución médica.	Cualitativa ordinal	Politómica	<p>1. Puntas nasales</p> <p>2. Mascarilla simple</p> <p>3. Mascarilla con bolsa reservorio</p> <p>4. Cánulas de alto flujo</p> <p>5. Ventilación mecánica invasiva</p>
Días de estancia intrahospitalaria	Días de permanencia del sujeto de estudio en el hospital	Se cuantificaron los días que permaneció el paciente a partir de su llegada a urgencias, hasta su egreso por alta a domicilio o defunción, datos obtenidos en la nota de triage de urgencias, nota de alta.	Cuantitativa de razón	Continua	

12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo contando con la aprobación y autorización del Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS). Se realizó solicitud por escrito de participación en esta investigación al director médico de Hospital General de Zona No.27 IMSS. “Dr. Alfredo Badallo García”, así como al médico coordinador del área de investigación en salud de esta unidad.

La parte del muestreo se llevó a cabo a través de la revisión del censo diario de pacientes hospitalizados en área COVID, se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo con base a dicho registro nominal, tomando en cuenta los criterios de inclusión para los fines de este estudio y previamente comentados en el apartado 13. *Criterios de selección*. Posteriormente se llevó a cabo la revisión del expediente clínico en físico para la recopilación de signos y síntomas desde su ingreso hasta el momento de su desenlace hospitalario; se verificó el diagnóstico de comorbilidades (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) así como las dosis y marca de vacuna aplicada a cada paciente.

Se calcularon escalas pronósticas de mortalidad como SH-COVID, SOFA, APACHE, MulBSTA con el objetivo de sustentar la predicción de mortalidad en pacientes con neumonía atípica por COVID-19 moderado a severo y su relación con el antecedente de esquema completo de vacunación, diferenciando el tipo de vacuna aplicada en adultos mayores de 60 años.

Con la información recopilada se procedió a la depuración de la información, selección y análisis con posterior gráfico de datos y su interpretación correspondiente. De acuerdo a lo estipulado por el Gobierno Federal en su publicación *Política Nacional de Vacunación contra el virus SARS-CoV-2, para la prevención de la COVID-19 en México*, versión 4.0, publicada el pasado 11 de enero de 2021; y por disposición de la jefatura de gobierno los adultos mayores de 60 años tuvieron que haberse registrado en la siguiente liga: <https://mivacuna.salud.gob.mx>, para que se les fuera asignada una sede, día y hora de la inoculación de la vacuna en los periodos previamente establecidos para el rango de edad.

Los adultos mayores de 60 años recibieron 2 dosis de una de los 5 diferentes tipos de vacunas contra COVID-19 disponibles en México para el rango de edad; de esta población disponible se incluirá a los adultos mayores con cuadro de neumonía atípica por COVID-19 con un cuadro clínico moderado a severo, independientemente del sexo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión: Todos los adultos mayores con diagnóstico y prueba positiva (PR/PCR) para COVID-19 durante el periodo de abril a septiembre y que fueron vacunados previamente.
- Criterios de no inclusión: Pacientes mayores de 60 años que no cumplieron con criterios para enfermedad respiratoria aguda COVID-19. Aquellos adultos mayores que no contaban con ningún tipo de vacuna contra SARS-Cov-2.
- Criterios de eliminación: Pacientes que se integraron a la muestra, en los que no se pudo concretar las variables por falta de información en el expediente o demás recursos de información disponible.
- Criterios de exclusión: Pacientes menores de 60 años.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis documental del expediente clínico (notas urgencias, notas de área COVID, notas de enfermería), plataforma electrónica DRIVE, plataforma electrónica SINOLAVE; los datos fueron capturados en una hoja de cálculo del programa IBM SPSS Statistics 21.

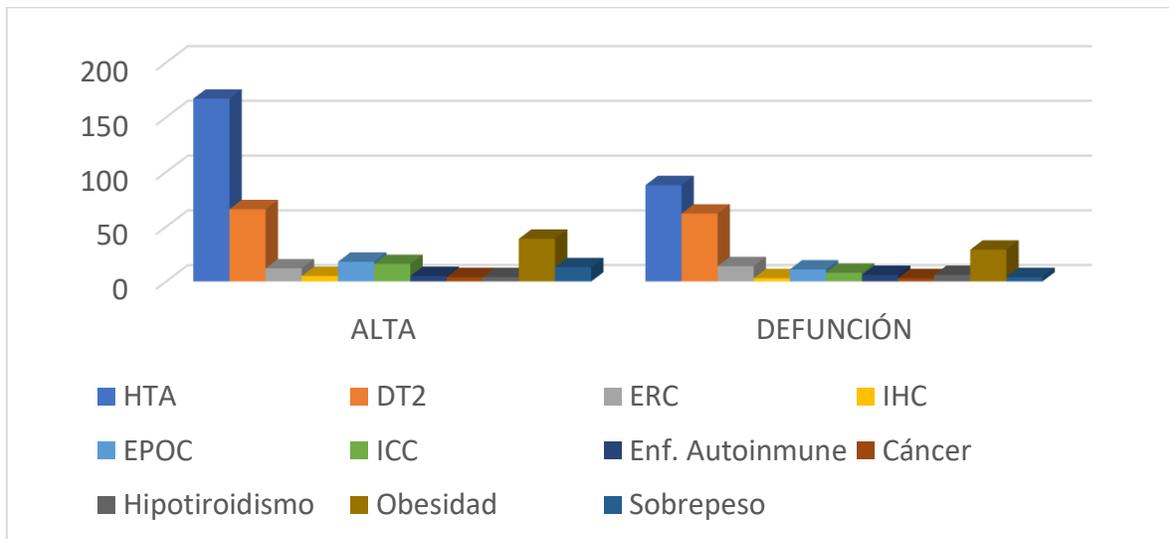
Se obtuvo una muestra total de 330 pacientes, se revisó la distribución de las variables cuantitativas con la prueba Kolmogórov-Smirnov con resultado de una distribución no normal para las variables cuantitativas para las cuales se utilizó mediana con rangos mínimo y máximo, tales como edad de los pacientes, número de comorbilidades presentes, días de estancia intrahospitalaria. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes que fueron egresados del hospital y aquellos que fallecieron, se usó prueba de Chi cuadrada para determinar significancia estadística con $p < 0.05$, para las variables Hipertensión arterial ($p = 0.005$), Diabetes tipo 2 ($p = 0.523$), Obesidad ($p = 0.100$), Sobrepeso ($p = 0.018$), Enfermedad renal crónica ($p = 0.805$), Insuficiencia hepática crónica ($p = 0.422$), cáncer de cualquier tipo ($p = 0.643$), enfermedad autoinmune ($p = 0.838$), hipotiroidismo ($p = 0.586$), Insuficiencia cardíaca crónica ($p = 0.064$), EPOC ($p = 0.125$).

Para el análisis de vacunas se realizó porcentajes, se calculó OR y RAR, obteniéndose una reducción absoluta de riesgo del 17% con el uso de cualquier tipo de vacuna, OR para cualquier tipo de vacuna del 0.51 (0.33-0.80). Solo el 6.1% de los pacientes contaba con vacuna Pfizer OR 0.12 (0.03 – 0.44), RAR 0.45; 6.1% de nuestra población se había aplicado AstraZeneca OR 0.73 (0.38-1.39), RAR 0.08, 13.6% tenía vacuna Sputnik OR 0.46 (0.23- 0.92), RAR 0.19, 11.2% contaba con Sinovac OR 0.73 (0.36-1.48), RAR 0.08, para los portadores de CanSino solo 3 pacientes contaban con dicha vacuna (0.9%), mientras que el 48.2% de la población de estudio no contaba con vacuna y 7.3% no recordaba que tipo de vacuna habían recibido.

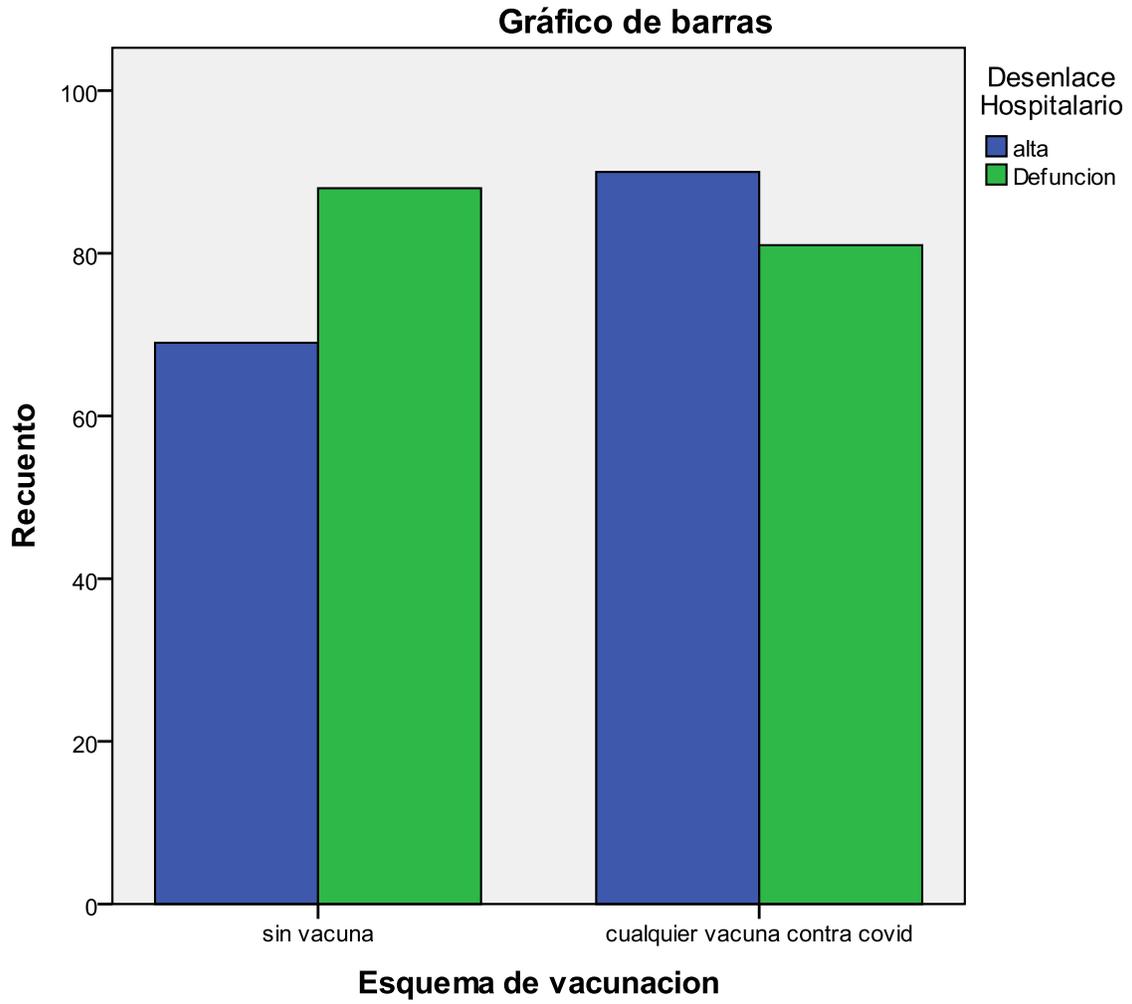
Variable	n (%)
Edad m(DS)	73.7 (9.1)
Sexo n(%)	
• Masculino	185 (56.1)
• Femenino	145 (43.9)
Número de comorbilidades mediana (min-max)	2 (0-5)
Diabetes tipo 2 n(%)	129(39.1)
Hipertensión Arterial n(%)	196 (59.4)
Obesidad n(%)	68 (20.6)
Sobrepeso n(%)	17 (5.2)
Enfermedad Renal Crónica n(%)	26 (7.9)
Insuficiencia Hepática Crónica n(%)	8 (2.4)
Cáncer n(%)	7 (2.1)
Enfermedad Autoinmune n(%)	11 (3.3)
hipotiroidismo	10(3.0)
ICC	24 /7.3)
EPOC	29 (8.8)
Dispositivo suplementación de O2 n(%)	
1. Punta nasal	48 (14.5)
2. Mascarilla simple	85 (25.8)
3. Mascarilla con reservorio	69 (20.9)
4. Cánula alto flujo	55 (16.7)
5. VMI	73 (22.1)
Tabaquismo n(%)	Sin datos suficientes
Desenlace Hospitalario n(%)	
• Alta	159 (48.5)
• Defunción	169 (51.2)
	2 perdidos
Días de estancia hospitalaria mediana(min-max)	9 (0-49)
Cualquier tipo de vacuna	171
Sin Vacunación	157
Tipo de Vacunación	
1. Pfizer	20 (6.1)
2. Astra Zeneca	20 (6.1)

3. Sputnik	45 (13.6)
4. Sinovac	37 (11.2)
5. CanSino	3 (0.9)
6. Sin vacuna	159 (48.2)
7. No recuerda	24 (7.3)
Prueba COVID – 19	
Positiva	270 (81.8)
Negativa	58 (17.6)
	Perdidos 2

Tabla 1 Características generales de la población n=330

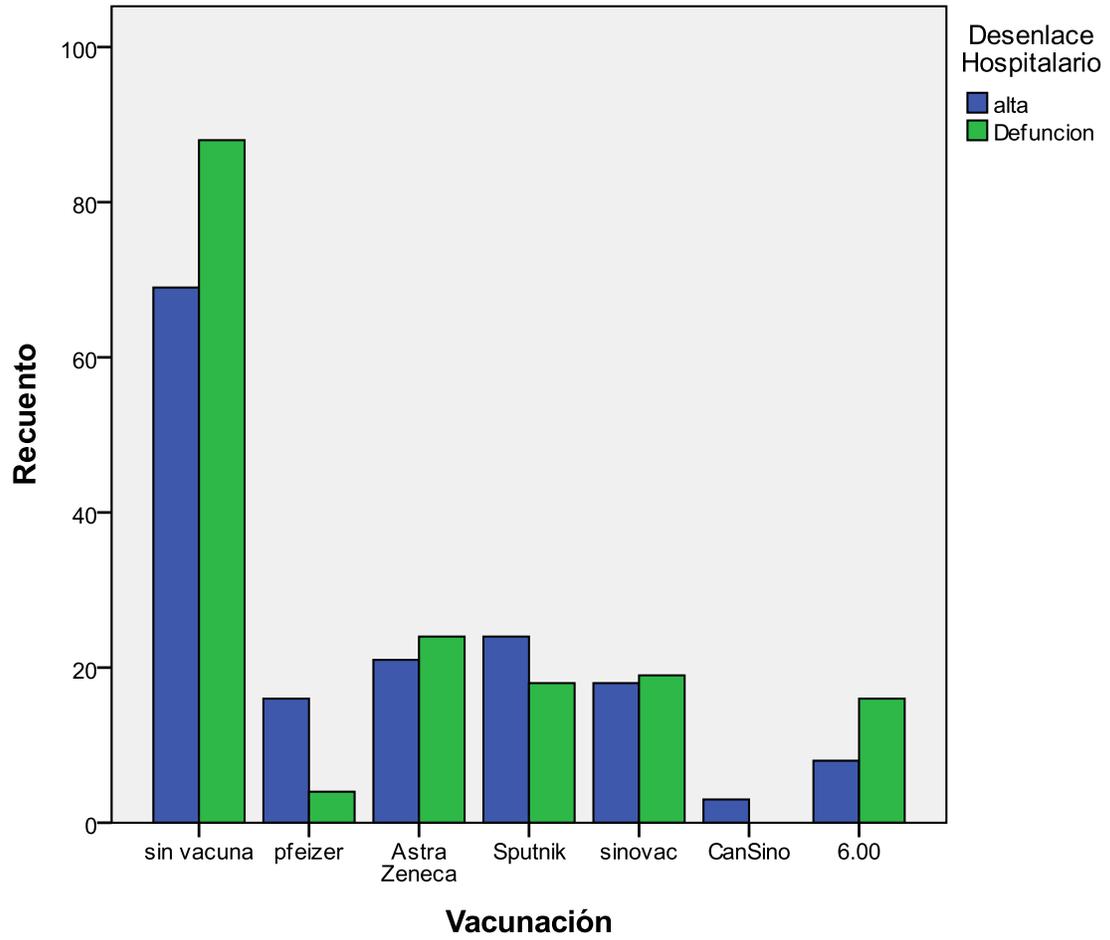


Gráfica 1. Comparación de comorbilidades según desenlace.



Gráfica 2. Desenlace hospitalario con vacuna y sin vacuna

Gráfico de barras



	Alta n=159	Defunción n=169	p
Diabetes tipo 2 n(%)	66 (41)	62 (36.68)	0.523*
Hipertensión Arterial n(%)	107 (67)	88 (52)	0.005*
Obesidad n(%)	39 (24)	29 (17.1)	0.100*
Sobrepeso n(%)	13 (8.1)	4 (2.3)	0.018*
Enfermedad Renal Crónica n(%)	12 (7.5)	14 (8.2)	0.805*
Insuficiencia Hepática Crónica n(%)	5 (3.1)	3 (1.77)	0.422*
Cáncer n(%)	4 (2.5)	3 (1.77)	0.643*
Enfermedad Autoinmune n(%)	5 (3.1)	6 (3.5)	0.838*
hipotiroidismo	4 (2.5)	6 (3.5)	0.586*
ICC	16 (10)	8 (4.7)	0.064*
EPOC	18 (11.33)	11 (6.5)	0.125*
Dispositivo suplementacion de O2 n(%)			
1. Punta nasal	39 (24.5)	8 (4.7)	0.017+
2. Mascarilla simple			
3. Mascarilla con reservorio	59(37)	26 (15.38)	
4. Cánula alto flujo	42(26.4)	27 (15.9)	
5. VMI			
	12 (7.5)	42 (24.8)	
	7 (4.4)	66 (39)	
Tabaquismo n(%)	Sin datos suficientes		

14. ASPECTOS ÉTICOS

En está investigación, se tomarán en cuenta los siguientes:

Código de Núremberg

De acuerdo a los lineamientos que marcan y corresponden, esta investigación será útil para la sociedad debido a que hay muy poca información sobre el seguimiento de pacientes adultos mayores vacunados y que a pesar de ello presentaron un evento de COVID-19 moderado a severo, a fin de visualizar si la aplicación previa de dos dosis disminuye el riesgo de mortalidad.

La investigación que se llevará a cabo es de tipo descriptivo retrospectivo, por lo que no involucra un sufrimiento físico, mental o daño innecesario a los participantes. Dicha investigación será conducida por una servidora (Janet Rojas Olivares, residente del tercer año de geriatría) quien bajo la supervisión del director de tesis (Alejandro Fabián Chávez Lemus, Geriatra) y asesor metodológico (Roberto Rivelino López Anguiano, Geriatra) harán las observaciones pertinentes a fin de preservar cualquier posibilidad de daño a la persona de los participantes.

Declaración de Helsinki

Con respecto a la investigación biomédica que se llevará a cabo, esta tendrá bases científicas razonables, los estudios consultados serán descritos detallada y claramente en el protocolo, contando con la información más reciente respecto a la vacunación contra COVID-19 en adultos mayores, comentando estadísticas y clínica de esta población a fin de evitar una inadecuada información.

Al ser un estudio con interés epidemiológico, que podría tener relevancia en medicina preventiva, los pacientes participantes podrían marcar una diferencia con los datos obtenidos en sus notas clínicas, así como su evolución y desenlace; esto implica que el estudio no pueda realizarse hasta que se haya obtenido una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las personas involucradas como para terceros, con la posterior aprobación por parte del comité de ética.

Se respetará el derecho de los participantes de esta investigación, respetando en todo momento su integridad física y mental, al asignar un número a cada participante sin dar a conocer su nombre, número de seguridad social o cualquier otro dato personal de identificación.

Debido a que el presente tipo de estudio de tipo documental retrospectivo, se solicitará carta de no inconveniente firmada por el director del Hospital General de Zona No.27, para obtener acceso a la base de datos de los pacientes adultos mayores hospitalizados por COVID-19; protegiendo en todo momento la confidencialidad de los datos que llegarán a permitir la identificación de los sujetos participantes.

De acuerdo con la declaración de Helsinki en su apartado de publicación de resultados en la investigación, estos se preservarán en exactitud, será documentada y archivada de tal manera que permita la interpretación y elaboración de informes, protegiendo la confidencialidad de los datos que pudieran dar a conocer la identificación del sujeto.

Informe de Belmont

Tal como lo establece el informe, la autonomía del individuo se preservará ya que sus datos serán únicos; en ningún momento de la investigación se privará de la libertad a alguno de

los participantes involucrados. Al ser un estudio de investigación documental, no se tendrá contacto con las personas involucradas en el estudio, por lo que el principio de Beneficiencia se aplica al no hacer daño a la persona participante, el beneficio que se pudiera obtener al concentrar una considerable cantidad de información de los diferentes participantes, nos daría la pauta para conocer la seguridad y disminución de mortalidad con el uso de una vacuna contra COVID-19 en adultos mayores, así como apertura a las mejoras en las vacunas empleadas en adultos mayores. Con respecto al principio de justicia este queda conservado ya que la información obtenida será la misma tanto del sexo, como la edad mayor de 60 años que es el grupo de estudio de interés, no se tomará en cuenta factores como escolaridad, nivel socio económico, raza u otros que pudieran generar desigualdad en esta población de estudio.

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud

La presente investigación se apegará a lo considerado en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo de los Aspectos Éticos de Investigación en Seres Humanos; en la cual se menciona detalladamente en su Artículo 13 que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad, la protección de sus y bienestar. En su artículo 14 menciona que la investigación que se realice en seres humanos ajuste a los principios científicos y éticos de forma justificada; es este estudio prevalece ante todo las probabilidades del beneficio para la comunidad científica; se contará con un consentimiento informado por escrito de la autoridad correspondiente para el acceso a la base de datos de pacientes previamente hospitalizados. Dicha investigación será realizada por profesionales de la salud tal como se refiere en el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, una vez contando con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad correspondientes.

Tal como se señala en el Artículo 16 con respecto a las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad de cada individuo en esta investigación, no se mencionará ningún dato personal y podrá informarse al paciente de los resultados de este estudio si así lo

requiere. Con respecto al Artículo 17 se considera que la presente investigación se clasifica como categoría tipo I.- Investigación sin riesgo, en la cual se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva; con lo anterior y como se manifiesta en el Artículo 27 se contará con una aprobación previa de la autoridad que conozca el tipo y fin de la investigación.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

Este protocolo de investigación se apega lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, en su Apartado 6.- De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación, que deberá contar con dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución donde se llevará a cabo, se anexa el modelo de carta de consentimiento en materia de investigación correspondiente. De igual forma con apego al Apartado 7.- Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos. Se consideran labores de seguimiento: la elaboración y entrega a la Secretaría de un informe técnico-descriptivo de carácter parcial, respecto del avance de la investigación de que se trate y al término de ésta, uno de carácter final, que describa los resultados obtenidos. Con respecto al Apartado 8.- De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación, la presente investigación se realizará en Hospital General de Zona No.27 IMSS que cuenta con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente para proporcionar atención médica adecuada para los objetivos establecidos de la investigación.

Ley Federal de protección de datos personales en posesión de los particulares

El presente protocolo de investigación cumple con lo estipulado en la Ley Federal de protección de datos personales, de acuerdo con el Artículo 7. Ya que todos los datos personales recabados durante esta investigación se tratarán de manera lícita conforma a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividades aplicables; la obtención de datos personales no se hará a través de medios engañosos o fraudulentos. Conforme a lo estipulado en el Artículo 8. El consentimiento para realizar esta investigación será expreso cuando la voluntad se manifieste verbalmente, por escrito, por medios electrónicos, ópticos, o por cualquier otra tecnología, o por signos inequívocos. Respecto al Artículo 11. Los responsables de esta investigación procurarán que los datos personales

contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos, actualizados para los fines para los cuales serán recabados. Cuando los datos de carácter personal hayan dejado de ser necesarios para el cumplimiento de las finalidades previstas por el aviso de privacidad y las disposiciones legales aplicables, deberán ser cancelados. Con lo descrito en el Artículo 12. El tratamiento de datos personales se limitará al cumplimiento de las finalidades previstas en el aviso de privacidad, tal como lo establece en el Artículo 13. Estos datos personales en particular para datos personales sensibles, los responsables nos haremos cargo de limitar el periodo de tratamiento de estos a efecto de que sea el mínimo indispensable. Tal como se establece en el Artículo 14. Los responsables velaremos por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, adoptando las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde una relación jurídica.

CARTA DE NO INCONVENIENTE FIRMADA POR EL DIRECTOR

Se solicitó una petición por escrito al director médico del Hospital General de Zona No.27 IMSS solicitando autorización para obtener acceso a expedientes clínicos, notas médicas electrónicas y sistema de consulta de laboratorio para la recolección de la muestra de estudio; todo esto, una vez obteniendo respuesta favorable de continuar con el presente estudio por SIRELCIS.

15. DISCUSIÓN

De acuerdo a la revisión bibliográfica de Puranik, Lenehan et al, agosto 2021, en su estudio de cohorte consideran que las vacunas ARNm de codificación de proteína Spike de longitud completa como lo es Pfizer, es altamente efectiva frente a la infección por SARS-CoV-2 sobre todo para las variantes Alfa y Delta en menor porcentaje; incluso el riesgo de reinfección fue menor hasta en un 60% con esquema completo. Si bien en nuestro estudio la prevalencia de los 20 pacientes vacunados con Pfizer que presentó un cuadro de COVID-19 moderado a severo, presentado alta por mejoría en 80%. Este estudio muestra la distribución entre el sexo con una prevalencia mayor por las mujeres con un 56.5% de la población estudiada versus un 43.5% del sexo masculino, en cuanto a la edad la mayor distribución estuvo dada entre las edades de 65 a 74 años representando un 26.5% de del total estudiado, mientras que en media la edad de participantes de nuestro estudio fue de 74 años.

En un estudio de cohorte de 663,602 participantes (Macchia et al, 2021) se encontró que el uso de vacunas contra COVID-19 se asocio a una reducción significativa de muerte por cualquier causa de muerte relacionada con infección documentada con el uso de 1 dosis y aún más con el uso de 2 dosis. Lo que nos permite establecer la relación del desenlace entre aquellos adultos mayores (AM) vacunados y no vacunados. De acuerdo a López, Andrews et al, 2021, en su estudio de casos y controles con prueba negativa que se llevo a cabo entre diciembre de 2020 y febrero de 2021; en el cual se busco la efectividad de las vacunas Pfizer y Astra Zeneca en adultos mayores de 80 años o más de Inglaterra (IC 95%), para ambas vacunas el resultado para hospitalización fue menor sobre todo si se contaba con el esquema completa, mas no así para la prevención de muerte; tal como se mostro en los resultados de nuestro estudio.

De acuerdo a la OMS/ CDC: Las vacunas solo confieren la máxima protección, pasadas de 2 a 3 semanas de la última dosis necesaria. Recordar que en el periodo de estudio de nuestra población había completado esquema de 2 dosis (36.1%) para el momento a la hospitalización lo cual podía influir en la efectividad y por ende en el desenlace hospitalario. Con base a la revisión sistemática (Yang, Zheng et al, 2020). En cuanto a las comorbilidad la hipertensión arterial sistémica fue la mas prevalente en los pacientes estudiados con un 59.4% lo cual va en relación del estudio de Yang et al, donde dicha enfermedad también

fue la más común representando el 21.1% (C 95 %: 13,0–27,2 %) además como segunda enfermedad mas común asociada se encontró la diabetes con un 9.7% lo cual así mismo en nuestro estudio también fue la segunda en frecuencia con un 39.1%, de modo que la hipertensión arterial en nuestro estudio tuvo una significancia estadística de $p=0.012$ lo cual también ocurrió en dicho estudio con una $p=0.000$, lo que guarda relación con su asociación con la mortalidad, e igual que el nuestro las demás comorbilidades no se asociaron a un riesgo como ejemplo la diabetes tipo 2 tuvo una $p=0.209$ vs nuestro estudio un $p=0.005$ por ende sin significancia estadística en ambos estudios.

En relación a los dispositivos de dispositivos de suplementación de oxígeno se observó que la mayor mortalidad estaba asociada con la ventilación mecánica invasiva con un porcentaje de 39% además de que se usó en un 22.1% del total de los pacientes, con respecto al estudio de Roaf et al, la mortalidad estuvo ubicada con mayor proporción en los pacientes intubados pues su meta era la disminución de la mortalidad utilizando otros dispositivos de suplementación con oxígeno con una mortalidad para puntas nasales y mascarilla simple englobados en dispositivos convencionales de oxigenoterapia del 45% y 49% para mascarillas con reservorio, lo que difiere con nuestro estudio ya que los dispositivos convencionales de oxigenoterapia tuvieron una mortalidad del 20.08% y de la mascarilla con bolsa reservorio del 15.9% que es menor a las del dispositivo de cánula de alto flujo con 24.8% vs 30% en el estudio antes citado, aunque si siguió la misma tendencia para los pacientes con manejo avanzado de la vía aérea en cuanto a la mortalidad.

16. CONCLUSIONES

Existe una disminución en la mortalidad de pacientes vacunados que presentaron COVID moderado o severo; de acuerdo a estadísticas mundiales; sin embargo nuestro estudio no encontró diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Se espera que las vacunas contra COVID-19 que ya se han autorizado proporcionen al menos cierta protección contra las nuevas variantes víricas. Mientras esperamos a disponer de más información, tenemos que continuar haciendo lo posible por frenar la propagación del virus a fin de evitar que aparezcan mutaciones que puedan reducir la eficacia de las vacunas disponibles; como las demás vacunas, no inmunizan por completo a todas las

personas vacunadas y todavía no sabemos hasta qué punto pueden evitar la transmisión. Los adultos mayores son un grupo vulnerable en el cual se debe de realizar estudios por sus características y contexto social.

20. BIBLIOGRAFÍA

1. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549–57. DOI: [10.1152/physiolgenomics.00089.2020](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020) (Consultado 11 enero 2021) Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/32991251/>
2. Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria. Aviso Epidemiológico. Casos de infección respiratoria asociados a Coronavirus (COVID-19). México. (internet). (Consultado 30 abril 2021). Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/549946/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.04.30.pdf
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group bioRxiv. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862> [Internet]. [Consultado 2 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
4. Secretaría de Salud S. Coronavirus COVID19 Comunicado Técnico Diario [Internet]. Gob.mx. [citado el 4 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>
5. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020; 220 (8): 463–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007> [Internet]. [Consultado 5 septiembre 2021]. Disponible en: [Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020 - ScienceDirect](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/)
6. Secretaría de la Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral. Definiciones operacionales para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral. Mayo de 2021. p.p:20-23. [Internet]. [Consultado 5 septiembre 2021]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2021/05/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_FINAL-26052021.pdf

7. López, J., Jauregui, J. Inmunosenescencia. Fisiología del envejecimiento. Segunda edición. 2012. Editorial Médica Celsus. Colombia,. p.p. 217-233.
8. Abizanda, P., Rodríguez L., De la Fuente, M., et al. Inmunosenescencia. Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención Sanitaria a los mayores. 2ª edición. 2020 Elsevier España. p.p. 273-288.
9. INEGI. Comunicado de prensa Núm. 480/20. 29 de octubre de 2020. p.p 1-63. Consultado el 05 de julio 2021. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf>
10. Rozenek M. Inmunosenescencia. Revista Argentina de Gerontología y Geriatria. Artículo de Revisión. Anuario 2014-2016. p.p: 15-20. Consultado el 07 de julio 2021. Disponible www.sagg.org.ar/wp/wp-content/uploads/2016/07/Inmunosenescencia.pdf
11. De Luca M. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence [Internet]. Cloudfront.net. [cited 2021 Sep 8]. Disponible en: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/49787813/j.1749-6632.2000.tb06651.x20161022-14279-1s1v7mo-with-cover-page-v2.pdf?>
12. Thomas R, Wang W, Su D-M. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging. Immun Ageing. 2020;17(1):2. Disponible en: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-020-0173-8>
13. INEGI. Censo de población y vivienda 2020. Comunicado de prensa Núm 24/21. pp: 1/3. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ResultadoCenso2020_Nal.pdf
14. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and older adults: What we know: COVID-19 in older adults. J Am Geriatr Soc. 2020;68(5):926–9. DOI: [10.1111/jgs.16472](https://doi.org/10.1111/jgs.16472). [Internet]. [Consultado 11 septiembre 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255507/>

15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052). [Internet]. [Consultado 11 septiembre 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
16. Chatterjee S. Important steps to control COVID-19/SARS-CoV-2 infection. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(4):1–2. DOI: [10.1007/s42399-020-00271-7](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00271-7). [Internet]. [Consultado 11 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140724/>
17. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313–24. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>. [Internet]. [Consultado 5 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?doi=10.4014/jmb.2003.03011>
18. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother*. 2020;129(110493):110493. DOI: [10.1016 / j.biopha.2020.110493](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493). [Internet]. [Consultado 07 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332915/>
19. Centros para el control y la prevención de enfermedades. CDC. El COVID-19 y su salud [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
20. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–7. DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973). [Internet]. [Consultado 07 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973>

21. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021 [internet publication]. Disponible en: <https://www-who-int.pbidi.unam.mx:2443/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
22. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021 [internet publication]. Disponible en: <https://www-covid19treatmentguidelines-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/>
23. Lu X, Wang Y, Chen T, Wang J, Yan F. Classification of COVID-19 in intensive care patients. Crit Care. 2020;24(1):399. DOI: [10.1186/s13054-020-03127-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03127-7). [Internet]. [Consultado 05 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344041/>
24. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, Giménez Suau M, Nofuentes Pérez E, León Ramírez JM, et al. Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. Med Clin (Barc). 2021;157(3):99–105. DOI: [10.1016/j.medcli.2021.01.002](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.002). [Internet]. [Consultado 17 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843026/>
25. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: The MuLBSTA score. Front Microbiol. 2019;10:2752. DOI: [10.3389/fmicb.2019.02752](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02752). [Internet]. [Consultado 17 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901688/>
26. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med. 2020;180(8):1081–9. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.2033](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033). [Internet]. [Consultado 17 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218676/>
27. Instituto Mexicano del Seguro Social. Calculadora de complicación por COVID-19. Gob.mx. [citado el 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/covid-19/calculadora-complicaciones>

28. Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;89(104058):104058. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104058. DOI: [10.1016 / j.archger.2020.104058](https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104058) . [citado el 23 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194515/>
29. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020. DOI: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1001/jama.2020.43>
30. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and older adults: What we know: COVID-19 in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):926–9. DOI: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jgs.16472>. [Internet]. [Consultado 11 agosto 2021]. Disponible en: <https://agsjournals-onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/10.1111/jgs.16472>
31. Sun Z, Zhang N, Li Y, Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(5):1058–79. DOI: [10.21037 / qims-20-564](https://doi.org/10.21037/qims-20-564). [Internet]. [Consultado 13 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242306/>
32. Gómez JJ. González E. López R. Características clínico-radiológicas en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2, estudio descriptivo en un hospital de segundo nivel. 2021;157:594-599. DOI: 10.24875/GMM.21000182 . [Internet]. [Consultado 25 agosto 2021]. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/files/es/gmm_21_157_6_594-599.pdf
33. Gavriatopoulou, M., Ntanas-Stathopoulos, I., Korompoki, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine.* 2021; 21(2), 167–179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y> . [Consultado 30 agosto 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128197/>
34. Gobierno de México. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso interinstitucional. [citado el 26 de septiembre de 2021]. Disponible en:

https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf

35. Chams, N., Chams, S., Badran, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in public health*. 2020; 8, 383. DOI: <https://doi.org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fpubh.2020.00383> [Internet]. [Consultado 15 agosto 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/32850602/>
36. Sagarra-Romero, L., & Viñas-Barros, A. (2020). COVID-19: Short and Long-Term Effects of Hospitalization on Muscular Weakness in the Elderly. *International journal of environmental research and public health*, 17(23), 8715. DOI: <https://doi.org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/ijerph17238715> [Internet]. [Consultado 25 agosto 2021]. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/33255233/>
37. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, (2021). 397(10270), 220–232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8) [Internet]. [Consultado 08 agosto 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428867/>
38. Urbitzondo L, Borrás E, Mirada G. Vacunas contra el coronavirus. *Agencia de salud pública de Cataluña*. 2020; 21(1): 69-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.04.002> [Internet]. [Consultado 08 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-vacunas-contra-el-coronavirus-S157698872030008X>
39. Soiza R, Scicluna C, Thomson E. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2020; 1-5. DOI: [10.1093/ageing/afaa274](https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274) . [Internet]. [Consultado 25 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/pmc/articles/PMC7799251/>
40. Baden L, Hana M, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. 2020; 384:403-416. DOI: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389). [Internet]. [Consultado 25 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>

41. Bernasconi, V., Kristiansen, P. A., Whelan, M., et al. Developing vaccines against epidemic-prone emerging infectious diseases. 2020;63(1), 65–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03061-2> . [Internet]. [Consultado 25 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925075/>
42. Gobierno Federal. Política Nacional de Vacunación contra el virus SARS-CoV-2, para la prevención de la COVID-19 en México. Versión 5.1. Abril 2021. pp:1-68. [Internet]. [Consultado 21 agosto 2021]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021_13h00_PNVx_COVID_19.pdf
43. Gobierno de Chile. Ficha Vacuna contra SARS-COV-2. Vacuna BNT162B2 Laboratorio Pfizer-Biontech. 2021; 1-20. [Internet]. [Consultado 23 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/Ficha-Vacuna-Pfizer-BioNTech.pdf>
44. U.S Food and Drug Administration. Hoja informativa de vacunas para receptores y cuidadores sobre Comirnaty (Vacuna de ARNm contra el COVID-19) y la vacuna de Pfizer-Biontech contra el COVID-19 para prevenir la enfermedad del coronavirus 2029 (COVID-19) para uso en personas de 12 años o más. [Internet]. [Consultado 23 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144625/download>
45. Organización Mundial de la Salud. Vacuna de la COVID-19 (ARNm-1273) de Moderna. Febrero 2021; 1-6. [Internet]. [Consultado 23 agosto 2021]. Disponible en: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/actaccelerator/covax/21080_spanish_moderna-vaccine-explainer.pdf?sfvrsn=4a88b108_5
46. Gobierno de Chile. Ficha vacuna contra SARS-COV-2. Vacuna Convidecia - Laboratorio Cansino Biologicals Inc. Mayo 2021; 1-7. [Internet]. [Consultado 25 agosto 2021]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/Ficha-de-vacuna-Convidecia-Laboratorio-Cansino-Biologicals-Inc_.pdf
47. Ministerio de Salud Argentina. Actualización del Manual del Vacunador Vacuna SPUTNIK V. Campaña Nacional de vacunación contra la COVID-19. FEBRERO 2021; 1-36. [Internet]. [Consultado 27 agosto 2021]. Disponible en:

<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-02/actualizacion-manual-vacunador-sputnik-v-10-02-21.pdf>

48. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I Ficha técnica o resumen de las características del producto Vaxzevria vacuna AstraZeneca. [Internet]. [Consultado 27 agosto 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_es.pdf
49. Gobierno de México. Vacúnate por ti, vacúnate por todos. Resumen de las principales características de las vacunas disponibles en México.. Gob.mx. [citado 24 septiembre 2021]. Disponible en: <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna>
50. Watson O, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. THE LANCET [Internet]. 2022. [Consultado 06 de septiembre 2022]. VOLUME 22, ISSUE 9, P1293-1302, SEPTEMBER 01, 2022. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00320-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00320-6/fulltext)
51. Organización Panamericana de la Salud. OPS: Envejecimiento saludable, La COVID-19 y Adultos Mayores. [Internet]. 2022. [Consultado 06 de septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/envejecimiento-saludable/covid-19-adultos-mayores>
52. Instituto Nacional de Geriátría. Enfermedades crónicas, principal motivo de pérdida de años de vida saludable en personas mayores. Vol.2. Num 3. abril 2019. 14-17. Disponible en: https://anmm.org.mx/PESP/archivo//INGER/Boletin_Abril2019.pdf
53. Gobierno de México. Manual de Vacunación, edición 2017. [Internet]. Gob.mx. [citado 2 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/documentos/manual-de-vacunacion-edicion-2017>

18. ANEXOS

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL
--	---

		Dirección de Prestaciones Médicas Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud Coordinación de Investigación en Salud	
--	--	---	--

Carta para protocolos de investigación sin implicaciones de Bioseguridad

noviembre de 2021, Ciudad de México.

A QUIEN CORRESPONDA
Presidente del Comité de Bioseguridad para la Investigación
Presente

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el protocolo de investigación con título: **“DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES VACUNADOS CON COVID-19 MODERADO A SEVERO HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 27 IMSS DURANTE EL PERIODO ABRIL – SEPTIEMBRE 2021”** del cual soy responsable, NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Dr. Fabián Alejandro Chávez Lemus
Especialista en Geriatria y Medicina Interna. Médico Adscrito de Geriatria, turno vespertino del Hospital General de Zona No.27 IMSS “Dr. Alfredo Badallo García”.

Dra. Janet Rojas Olivares
Residente de tercer año de Geriatria, adscrita al Hospital General de Zona No.27 IMSS “Dr. Alfredo Badallo García”

Cuadro 1. Cambios en la inmunidad innata asociados al envejecimiento:

INMUNIDAD INNATA	
Componente	Variaciones con el envejecimiento
Células presentadoras de antígenos (CPAs)	Alteración en las CPAs, tanto en su habilidad para conocer a los antígenos, como en su presentación a las células T
Células NK <ul style="list-style-type: none"> - Número de células - Afinidad a antígenos 	Aumentan para compensar el deterioro de la función Disminución de la afinidad y unión al antígeno Disminución de respuesta a citoquinas estimulantes
Polimorfonucleares <ul style="list-style-type: none"> - Migración - Penetración tisular - Fagocitosis - Sensibilidad a citoquinas - Producción intracelular 	Sin cambios en la adherencia al endotelio, ni en la migración. Penetración tisular disminuida, menor llegada de abrasiones a la piel. Fagocitosis sin cambios en ancianos sanos; disminuye en pacientes con bronquitis crónica, enfermedad vascular. Aumento de la sensibilidad a citoquinas apoptóticas Aumento a radicales libres intracelulares con disminución de actividad lítica
Macrófagos <ul style="list-style-type: none"> - Fagocitosis - Lisis - Producción de óxido nítrico 	No se altera con la edad Disminución de la lisis tumoral asociada a menor respuesta al INF o LPS Disminuye 50% en comparación del adulto joven
Citoquinas	Disminución de producción de IL-1, IFN, aumento de prostaglandinas 2 e IL-10
Curación de heridas	Disminuida

Modificado de Castle SC. Clinical relevance of age related immune dysfunction. CID 2000; Aug 31 (2):578-85.

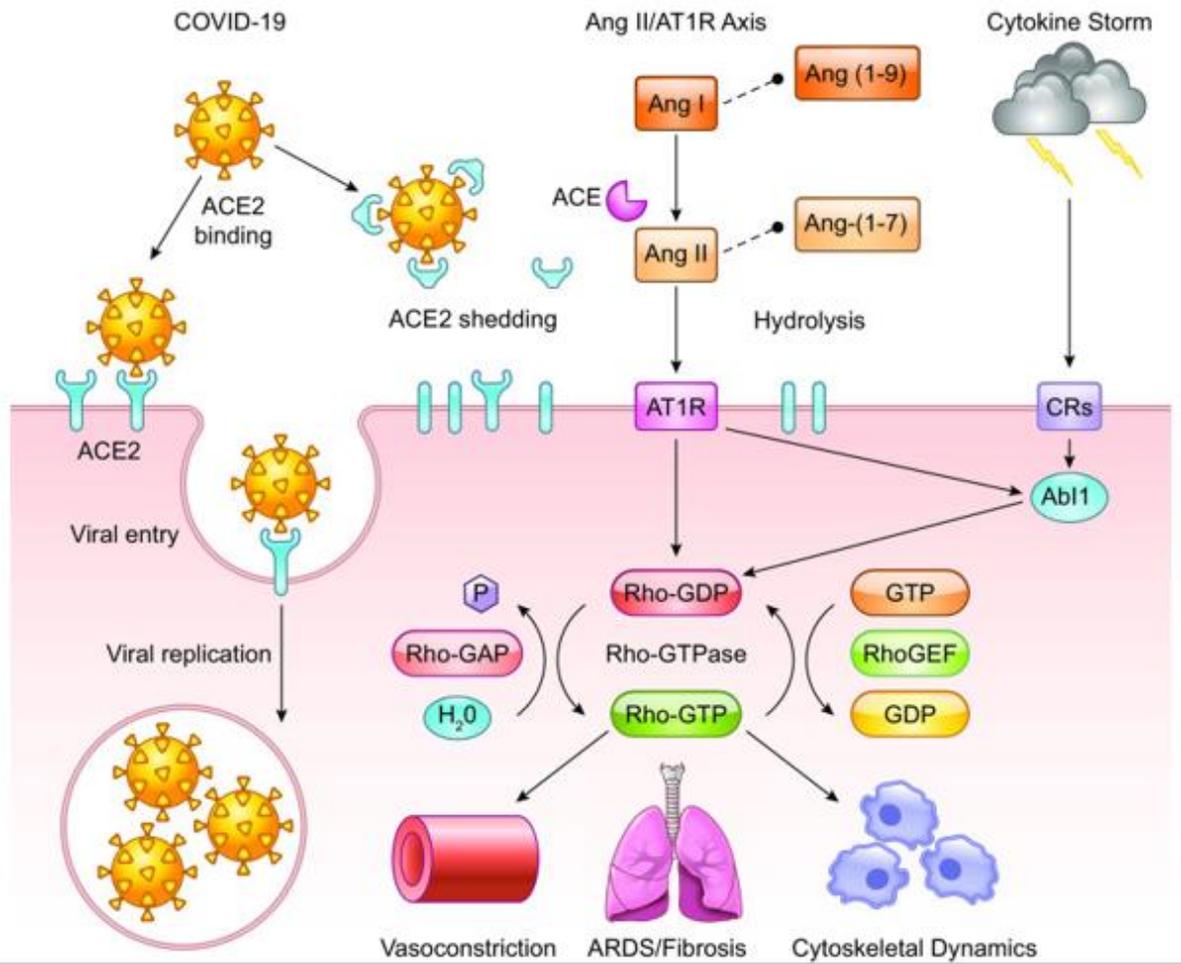
Cuadro 2. Cambios en la inmunidad adquirida asociados al envejecimiento:

INMUNIDAD ADQUIRIDA	
Componente	Variaciones con el envejecimiento
Linfocitos T	Disminución en células tímicas Reconocimiento de ATG cruzados por parte de los linfocitos T memoria Disminución de la diversidad de células T naíve; aumento de la proliferación de células T memoria Disminución del porcentaje de Linfocitos T hipofuncionantes con la edad
Involución tímica y Stem cells de médula ósea	Menor producción de stem cells y cambios fenotípico de células T circulantes Disminución del número de Linfocitos T naíve y aumento relativo de células T de memoria
Citoquinas. Respuesta Th1	Disminución de IL-2, IFN variable Disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias con menor activación y fosforilación
Citoquinas. Respuesta Th2	Aumento de prostaglandinas 2, IL-10 e IL-4 Aumento de la función pro apoptótica
Linfocitos B	
Alteración de Stem cells de médula ósea	Menos células plasmáticas de larga vida media en médula ósea Menos células B naíve y, proporcionalmente más Linfocitos B antigénicamente experimentados Aumento de auto Anticuerpos



Figura: 1. Alteraciones que afectan el estado inmunológico del ser humano que envejece. Se muestran algunos cambios que se han reportado en el estado inmunológico y dan como resultado una deficiencia de las funciones del sistema inmune. Hormona del crecimiento (GH), Dehidroepiandrosterona (DHEA), Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1). Adaptado de: López J, José J, Torres N. Fisiología del envejecimiento. Inmunosenescencia. Colombia: Médica Celsus; 2012. pp: 217-233.

Figura 2. Efectos biológicos de la infección por COVID-19 sobre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y las vías de señalización de GTPasa.



Cuadro 3. Resumen de las principales características de las vacunas disponibles en México.

Vacuna (Farmacéutica)	Nombre común	Plataforma de diseño	Dosis de esquema completo	Intervalo entre dosis	Eficacia	Edad de inicio de aplicación	Efectos secundarios más comunes
BNT162b2 Pfizer. Inc./BioNTech	Pfizer	ARN mensajero	2	3-6 semanas	88.9% a los 10 días de la 1ra dosis. 95% a los 7 días de la 2da dosis	12 años	Dolor en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre
AZD1222 Covishield AstraZeneca	Astra	Vector viral no replicante	2	8-12 semanas	70.4% con primera dosis, 90% con segunda dosis	18 años	Dolor en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre
Gam-COVID- Vac Centro nacional Gamaleya	Sputnik V	Vector viral no replicante	2	3-12 semanas	91.6%, en >60 años 91.8%	18 años	Dolor e hinchazón en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, malestar general y escalofrío.
CoronaVac Sinovac Research and Development Co	Sinovac	Virus inactivado	2	4-5 semanas	50.3%	18 años	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea y escalofrío.
Ad5-nCoV Covidencia CanSino Biologics Inc.	Cansino	Vector viral no replicante	1	No aplica		18 años	Dolor, comezón, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea, náusea, vómito, bajo apetito, mareo, tos y dolor de garganta.

Adaptado de Información de la vacuna – Vacuna Covid [Internet]. Gob.mx. [citado el 24 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna>