



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. “DR. EDUARDO
LICEAGA”**

Facultad de Medicina



**FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON
ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETO E INCOMPLETO PARA COVID-19.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

PRESENTA.

**DRA. MARÍA FERNANDA AGUILAR PIEDRAS
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA.**

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

**DR. JAIME CAMACHO AGUILERA.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

DIRECTOR DE TESIS.

**DRA. JESSICA GUADALUPE SOSA LÓPEZ.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.**

CO-DIRECTOR DE TESIS

**DR. GUILLERMO CUETO ROBLEDOS.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS
DE LA TORRE DE CARDIO-NEUMOLOGÍA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2023.



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.



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 está 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.

**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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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.

ÍNDICE

<i>RESUMEN.</i>	2
<i>ANTECEDENTES.</i>	4
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</i>	7
<i>JUSTIFICACIÓN.</i>	8
<i>HIPÓTESIS.</i>	8
<i>OBJETIVOS.</i>	9
<i>METODOLOGÍA.</i>	10
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.</i>	12
<i>DEFINICIÓN DE VARIABLES.</i>	13
<i>PROCEDIMIENTO.</i>	15
<i>CRONOGRAMA.</i>	16
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</i>	17
<i>ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.</i>	18
<i>RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.</i>	18
<i>RECURSOS DISPONIBLES.</i>	19
<i>RESULTADOS.</i>	21
<i>DISCUSIÓN.</i>	32
<i>CONCLUSIONES.</i>	34
<i>REFERENCIAS.</i>	35
<i>ANEXO 1.</i>	38

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETO E INCOMPLETO PARA COVID-19

RESUMEN.

ANTECEDENTES: Durante la pandemia de COVID-19 se desarrollaron simultáneamente varios prototipos de vacunas, con diferentes enfoques y estrategias, como herramienta fundamental para controlar la pandemia dirigido para evitar complicaciones graves y disminuir la mortalidad. Se ha demostrado en grandes ensayos controlados aleatorios que las vacunas aprobadas eran seguras y eficaces, sin embargo, a pesar de eso algún porcentaje de personas con esquema de vacunación completo desarrollaron infecciones sintomáticas o asintomáticas los cuales se llaman infecciones revolucionarias o irruptivas. Un punto para considerar es el impacto de las variantes del SARS COV2 ya que puede ser un factor de modificación fundamental que provoca la pérdida de la capacidad de neutralización y en consecuencia altera el impacto clínico real ya que las vacunas que fueron aprobadas para uso de emergencia a finales del 202 se realizaron en función a la cepa original.

OBJETIVOS: Evaluar los factores de riesgo modificables y no modificables asociados al incremento de la severidad de la enfermedad por COVID-19 y la mortalidad que se reportó durante la tercera ola posterior al inicio de la vacunación en México.

JUSTIFICACIÓN: El interés del trabajo fue tener una imagen parcial del mes de julio y agosto del 2021 de pacientes con COVID-19 posterior a recibir algún tipo de vacunación ya sea esquema completo o incompleto, que requirieron hospitalización y comunicar los resultados de estos enfermos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México con principal enfoque en la mortalidad y los factores de riesgo asociados a esta y a severidad de la infección.

METODOLOGÍA: Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron los expedientes de pacientes que fueron ingresados al servicio de urgencias respiratorias del HGM en meses de Julio y agosto 2021 con prueba de COVID 19 positiva y antecedente de

esquema completo e incompleto de vacunación, se realizó cálculo del tamaño de la muestra según el tipo de estudio realizado con resultado de 25 pacientes para una potencia del 80%. Se realizará revisión de expedientes clínicos de los pacientes que requirieron hospitalización en el servicio de urgencias durante la tercera ola de COVID-19, en caso de cumplir criterios de inclusión se llenará hoja de recolección de datos (anexo 1) y se colocaron los datos en la base de datos de Excel, para posteriormente realizar el análisis de estos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Las variables continuas se representaron mediante media \pm desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico 25 y 75 (RIC). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y proporciones. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba t de Student, la prueba no paramétrica de Mann-Whitney o las pruebas de X², según correspondiera.

El resultado primario de este estudio fue la mortalidad hospitalaria. Por lo tanto, todos los pasos estadísticos se realizarán con la mortalidad hospitalaria como variable dependiente. Se realizó un análisis multivariado previo a categorización de las variables y posteriormente se realizó una regresión de Cox.

RESULTADOS: Para evaluar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria se realizó un análisis multivariado en el grupo en general requiriendo categorizar las variables según donde se obtuvo mayor sensibilidad en cada una, reportándose lo siguiente: edad >50 años, RR 32.2 (3.77-274.98), P 0.002, Pa/Fi <100 al ingreso RR 13.13 (2.48-69.35) P 0.002, BNP >57pg/mL RR 31.05 (4.19-229.83) P <0.001, ferritina >1700 μ g/L RR 14.48 (1.33-156.66) P 0.028, IMC >30 kg/m² RR 13.26 (1.72-102.34) P 0.013, linfopenia con conteo de linfocitos <500 RR 17.53 (2.44-125.88) P 0.017 y puntuación de la radiografía de tórax >8 RR 9.85 (1.49-65.03) P 0.001 condicionaban un incremento del riesgo relativo para la mortalidad siendo estadísticamente significativas, creando así un modelo con el análisis de regresión múltiple para mortalidad con un R cuadrado de Nagelkerke de 0.742.

PALABRAS CLAVE: Vacunación, COVID 19, mortalidad, hospitalización, asintomáticos.

ANTECEDENTES.

La pandemia secundaria a COVID-19 ha afectado de manera importante a la población, con incremento en la carga de los sistemas de salud, hasta a finales del 2020 las medidas farmacológicas fueron la principal estrategia para disminuir la transmisión del SARS-CoV2, para posteriormente iniciar la vacunación como punto de inflexión para el control de la pandemia (1). Nunca en la historia de la ciencia se han desarrollado simultáneamente tantas vacunas diferentes contra el mismo patógeno como ante al SARS-CoV-2. Hasta el 19 de enero de 2021, 64 vacunas contra COVID 19 se encontraban en ensayos clínicos y 171 vacunas en ensayos preclínicos, con diferentes tipos de enfoques y estrategias; esto con el fin de tener mayor potencial de velocidad para el desarrollo de las mismas, un ejemplo de esto son las basadas en ADN y ARN ya que no requieren cultivo, sino que utilizan procesos sintéticos de secuenciación (2); dichas vacunas ofrecen protección al estimular la producción de inmunoglobulina G, M y A contra el dominio donde se une al receptor de la proteína Spike, con lo cual se inhibe la unión de RBD al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (3). Reportándose que algunos de estos prototipos tienen más del 90% de eficacia contra COVID 19. Entre las 64 vacunas para COVID 19 que estaban en ensayos clínicos, 44 de ellas están diseñadas contra proteína S y algunas otras como la vacuna Moderna y Pfizer se diseñaron en función de la secuencia de nucleótidos de la proteína S (4).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), ha emitido autorizaciones de uso de emergencia para tres vacunas COVID-19 para su uso en los Estados Unidos, siendo la primera de estas BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, continuando mRNA-LNP-mRNA-1273 de Moderna y posteriormente AstraZeneca con vector viral (5,15,16). A pesar del alto nivel de eficacia de la vacuna, un pequeño porcentaje de personas completamente vacunadas (es decir, que recibieron todas las dosis recomendadas de una vacuna) desarrollarán infecciones sintomáticas o asintomáticas por SARS-CoV-2 (6,20), llamándose infecciones revolucionarias o irruptivas". La CDC definen una infección irruptiva de la vacuna como aquella en la que un hisopado nasal puede detectar el ARN o la proteína del Sars-CoV-2 más de 14 días después de que una persona haya completado las dosis recomendadas completas de una vacuna COVID-19 autorizada por la FDA (7).

Posterior a las tres vacunas previamente mencionadas se aprobaron otras vacunas como la vacuna J&J que reportó eficacia del 66.3% de prevención para la infección por SARS COV2 con una única dosis en personas sin evidencia de haber estadas infectadas previo a la vacunación (8). Existen otras propuestas de vacunas, como la desarrollada en el Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología de Gamaleya en Rusia (Sputnik), la cual es una vacuna de vector viral de adenovirus diseñada para desencadenar la producción de anticuerpos contra la proteína S una eficacia del 97.6% y una tasa de infección del 0.027% a partir del día 35 posterior a la vacunación, informándose que es 100% eficaz contra enfermedades graves o la muerte, sin reporte de muerte asociada al esquema de vacunación (9,14).

Las personas con infecciones revolucionarias por COVID-19 tienen dos veces más probabilidades de ser completamente asintomáticas y tienen alrededor de dos tercios menos de probabilidades de ser hospitalizadas, en comparación con aquellas que no están vacunadas. Los datos de la CDC a nivel nacional encontraron que las mujeres representan el 63% de las infecciones revolucionarias. La estratificación del riesgo es el proceso de clasificación de los pacientes para desarrollar enfermedad grave, dentro de los cuales según la CDC reporta las siguientes condiciones médicas asociadas: cáncer, enfermedad renal crónica, diabetes, infección por VIH, tabaquismo y sobrepeso-obesidad entre otras. (10). Corroborándose en otros estudios el incremento del riesgo de severidad en infección irruptivas secundarias a factores no modificables como la edad, comorbilidades (EPOC, Enfermedad renal crónica y malignidad) y modificables como sobrepeso y resistencia a la insulina reportando que hasta el 75% de los pacientes con mayor proporción de eventos graves padecían alteraciones metabólicas (11).

Durante la tercera ola de COVID-19 en México se detectó incremento de infección por una nueva variante de SARS CoV 2 llamada Delta, con incremento de la incidencia de la mortalidad y morbilidad, ya que se reporta incremento de la transmisión en un 60% en comparación con la variante Alfa; siendo moderadamente resistente a vacunas, con incremento del riesgo de contagio en pacientes que solo han recibido una dosis. Se demostró que una dosis única de AstraZeneca o Pfizer redujo el riesgo de desarrollar sintomatología por SARS COV2 por la variante Delta del 33% y con esquema completo del 60% para AstraZeneca y 88% para Pfizer.

La OMS está desarrollando de manera continua estrategias para la evaluación y monitoreo de los riesgos secundarios a infección por SARS COV2, identificando y evaluando nuevas variantes; lo cual implica mejor vigilancia, investigación continua sobre nuevas variantes (interés y preocupación), que ayudara en la toma de decisiones globales en lo que respecta a los cambios en las vacunas que puedan llegar a ser necesarios (12).

Los datos que se tienen hasta ahora reportan que la protección contra infección grave y muerte para todas las vacunas es aceptable, sin embargo, se desconoce la protección contra la transmisión asintomática y la enfermedad leve a moderada. Otra cuestión para considerar es que los ensayos clínicos no incluyen a muchas personas en las que la respuesta a la vacunación puede ser subóptima por lo que se desconocen los factores de riesgo relevantes para desarrollar infecciones irruptivas posterior al esquema de vacunación completo (ancianos, comorbilidades, estado de inmunodeficiencia), ya que las vacunas desarrollan una respuesta inmune menos solida entre este tipo de población (13).

Se han desarrollado múltiples vacunas con diferentes prototipos y varios tratamientos farmacológicos los cuales modulan la respuesta del huésped contra la infección como los anticuerpos monoclonales y antivirales como medida para disminuir el riesgo de enfermedad grave y muerte, sin embargo, no existe suficientes dosis de vacunas y el precio de los fármacos sigue siendo alto, por lo cual es necesario identificar qué tipo de pacientes son los que se benefician más de las dosis adicionales de vacunación e inicio de tratamiento farmacológico de manera temprana (17,18). Existen múltiples estudios donde se realizó modelos predictivos basados en factores de riesgo asociados a morbi-mortalidad en pacientes infectados con COVID-19 con el fin de otorgar tratamiento temprano y priorizar este tipo de pacientes, sin embargo, ninguno se ha realizado en población mexicana. (17,18,19).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La vacunación en México se inició en diciembre del 2020 siendo aprobados hasta mayo del 2021, 6 esquemas de vacunación según la Organización Mundial de la Salud. Se describe una incidencia de enfermedad irruptiva menor al <1% en estudios realizados posterior a la aplicación del esquema Pfizer y Moderna, los cuales hasta el momento son limitados, sin descripción de las características de los pacientes.

En México solo se han realizado reporte de serie de casos en distintos hospitales de manera aislada sin especificar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes posterior a la vacunación con esquema completo e incompleto, así como desenlace de estos durante su hospitalización.

Actualmente se desconoce la mortalidad en pacientes con infección por COVID-19 posterior a recibir un esquema de vacunación completo y parcial en población mexicana, así como las características clínicas, epidemiológicas, alteraciones bioquímicas, afectación pulmonar al momento del ingreso al servicio de urgencias y la asociación de estas para incremento de la mortalidad y severidad de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN:

El advenimiento de la tercera ola de COVID-19 en nuestro país ha reportado un incremento de la incidencia a comparación de los 2 episodios previos. Actualmente algunos de los pacientes han recibido un esquema completo o parcial de vacunación.

El interés del presente trabajo es tener una imagen parcial del mes de julio y agosto del 2021 de pacientes con COVID-19 posterior a recibir algún tipo de vacunación ya sea esquema completo o incompleto según cada farmacéutica, que requirieron hospitalización ya sea por afectación moderada o severa y comunicar los resultados de estos enfermos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México con principal enfoque en la mortalidad y los factores de riesgo asociados a esta y a severidad de la infección; en el transcurso de los dos meses descritos fue donde se reportaron la mayor cantidad de casos dentro de nuestro país. Por lo cual se considera que la información reportada pueda ocuparse en estudios futuros para poder analizar su asociación con el pronóstico o realizar estudios comparativos con esquemas incompletos de vacunación o posterior a recibir mayor cantidad de vacunas, ya que hasta la actualidad existen personas que habitan en el interior de la república los cuales solo han recibido una o dos dosis por diversos motivos.

HIPÓTESIS:

Si el esquema de vacunación contra COVID-19 disminuye la mortalidad en pacientes con infección moderada-severa que requieran hospitalización; las características de los pacientes ingresados al servicio de urgencias durante los meses donde se presentó la tercera ola posterior a inicio de la vacunación en México tendrán menor mortalidad intrahospitalaria, severidad de la enfermedad, menor disfunción orgánica (pulmonar, renal y cardiovascular), disminución de los reactantes de fase aguda, menor requerimiento de oxígeno suplementario al momento del ingreso al servicio de urgencias. Con incremento de la gravedad y mortalidad en pacientes con factores de riesgo.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar los factores de riesgo modificables y no modificables asociados al incremento de la severidad de la enfermedad por COVID-19 y la mortalidad que se reportó durante la tercera ola posterior al inicio de la vacunación en México, así como identificación de las características clínicas, epidemiológicas, bioquímicas por infección por COVID 19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer la incidencia de la infección irruptiva en esquema completo e incompleto de vacunación.
- Conocer el grado de afectación pulmonar secundario al Síndrome de Distrés respiratorio al momento del ingreso de los pacientes al servicio de urgencias, clasificándolo por severidad (leve, moderado y severo) según la Pa/Fi de ingreso.
- Reportar el porcentaje de pacientes que requirieron ventilación con alto flujo de oxígeno (ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva, puntas nasales de alto flujo) a comparación de oxígeno suplementario a bajo flujo (puntas nasales convencionales, mascarilla simple y mascarilla reservorio).
- Identificar alteraciones en las pruebas de funcionamiento renal y cardíaco, las cuales en caso de presentarse empeoran el pronóstico.
- Seguimiento de los pacientes durante su estancia intrahospitalaria, para determinar la mortalidad posterior a las primeras 24 horas desde su ingreso hospitalario.

METODOLOGÍA.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo (cohorte retrospectiva), donde se incluyeron todos los expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias respiratorias del Hospital General de México en los meses de Julio y Agosto 2021, con prueba para COVID19 positiva (PCR o prueba rápida de antígenos) y antecedente de esquema completo e incompleto de vacunación. Se excluyeron los expedientes de pacientes que no contaban con información completa.

Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, peso, talla, esquema y fecha de la aplicación de la última vacuna, reporte de exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, marcadores de inflamación, gasometría arterial de ingreso y puntuación de gravedad imagenológica en radiografía de tórax portátil a su ingreso, uso de oxígeno suplementario y tipo de oxigenoterapia recibida a su ingreso así como cambio de modalidad ventilatoria durante su hospitalización en urgencias.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron los expedientes clínicos de todos los pacientes que se ingresaron en la unidad de urgencias en la torre de Cardiología y Neumología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante la tercera ola de COVID 19 la cual abarcó los meses de Agosto y Septiembre 2021 que fue donde se presentó incremento en la incidencia de dicha infección por tercera ocasión desde el inicio de la pandemia, siendo candidatos a ingresar al protocolo en caso de cumplir los criterios de inclusión posteriormente desglosados.

El cálculo de la muestra se realizó con base al estudio realizado el cual se titula ***Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study***, publicado en 2021; en el cual se tomó la

base de datos QResearch de 12 millones de pacientes, analizando la parte de la base donde se vinculaba a información sobre pacientes inmunizados contra COVID-19 en la población inglesa; de la cual se incluyeron 6952440 pacientes vacunados de los cuales el 74.1% tenían dos dosis de vacunas, el riesgo relativo para muerte relacionada con COVID-19 fue del 0.17% (intervalo de confianza 95%: 0.13-0.22) después de la segunda dosis de vacuna (> 14 días) en comparación con pacientes después de la primera dosis de vacuna (> 14 días), se puede consultar el artículo en el siguiente link: <https://www.bmj.com.pbidi.unam.mx:2443/content/374/bmj.n2244.long>. **Se obtuvo un cálculo de muestra de 25 pacientes para una potencia del 80% con intervalo de confianza del 95%.**

Se realizó el cálculo con la siguiente formula:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(C+1)\bar{\lambda}(1-\bar{\lambda})} + Z_{1-\beta} \sqrt{\lambda_0(1-\lambda_0) + C(\lambda_0 + \delta)(1-\lambda_0 - \delta)} \right\}^2}{C(\delta^2)}$$

$$\bar{\lambda} = \frac{[C\lambda_0 + (\lambda_0 + \delta)]}{1 + C}$$

$$m = cn \text{ y } N = m + n = n(C + 1)$$

$$\lambda_1 = RR * \lambda_0$$

Factores a considerar:

- λ_0 = proporción del evento de interés en los no expuestos
- $\lambda_1 = (\lambda_0 + \delta)$ = proporción del evento de interés en los expuestos
- δ = diferencia entre las proporciones de expuestos y no expuestos
- $\bar{\lambda}$ = proporción del evento de interés en el total de la población
- RR = Riesgo de presentar el evento de interés entre expuestos y no expuestos
- C = Razón entre número de expuestos y número de no expuestos
- α = Nivel de confianza
- β = Poder del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Expedientes de pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años que hayan requerido hospitalización en el servicio de urgencias con prueba rápida de antígeno o PCR positiva para SARS COV-2. Con requerimiento de oxígeno suplementario. Presencia de afectación pulmonar con infiltrados alveolares con estimación de afectación moderada o severa, observada en radiografía de tórax a su ingreso. Que cumplan criterios bioquímicos para SDRA leve, moderado o severo. Que hayan recibido esquema de vacunación completo o incompleto con aplicación de última dosis > 14 días. Reporte de paraclínicos con marcadores de inflamación y gasometría arterial a su ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que no cuenten con prueba positiva para COVID 19 (Antígeno o PCR).
- Pacientes sin inicio de esquema de vacunación.
- Tiempo de aplicación de ultima vacuna <14 días.
- Pacientes en etapa de gestación, menores de <18 años.
- Pacientes que ingresaron al servicio de urgencias en código negro (ausencia de signos vitales).

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CODIFICACIÓN
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa	Continua	Años cumplidos.
Sexo	Fenotipo masculino y femenino	Cualitativa	Categórica	Mujer Hombre
Tipo de vacuna	Farmacéutica a la cual pertenece dicha vacuna.	Cualitativa	Categórica	Pfizer Aztrazeneca Cansino J&J Moderna Sinovac Sputnik
Tiempo de vacunación	Días transcurridos desde la aplicación de la última vacuna.	Cuantitativa	Continua	Días
Esquema de vacunación completo	Aplicación de la cantidad de vacunas propuestas por cada farmacéutica.	Cualitativa	Categórica dicotómica	Si No
Relación PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso:		Cuantitativa	Continua	Porcentaje obtenido
Terapia de oxígeno	Tipo de dispositivo de aporte de oxígeno suplementario.	Cualitativa	Categórica	Puntas nasales. Mascarilla simple. Mascarilla reservorio. Puntas nasales de alto flujo. Ventilación mecánica no invasiva. Ventilación mecánica invasiva.
Puntaje de daño radiográfico	Puntaje obtenido de daño pulmonar en radiografía.	Cuantitativa	Continua	1-10 puntos.
Diabetes	Presencia de dicha comorbilidad.	Cualitativa	Categórica dicotómica.	Si No
Hipertensión arterial sistémica	Presencia de dicha comorbilidad.	Cualitativa	Categórica dicotómica.	Si No
IMC	Presencia de dicha comorbilidad.	Cuantitativa	Continua	
Tabaquismo	Presencia de dicha	Cualitativa	Categórica	Si

	comorbilidad.		dicotómica.	No
Lesión renal aguda	Presencia de dicha comorbilidad al momento de su ingreso.	Cualitativa	Categórica dicotómica.	Si No
Lesión miocárdica	Presencia de dicha comorbilidad al momento de su ingreso.	Cualitativa	Categórica dicotómica.	Si No
Ferritina		Cuantitativa	Continúa	µg/L
Deshidrogenasa láctica		Cuantitativa	Continúa	
CPK	Creatininfosfoquinasa	Cuantitativa	Continúa	
Procalcitonina		Cuantitativa	Continúa	
Péptido natriurético cerebral (BNP)		Cuantitativa	Continúa	
Proteína C reactiva		Cuantitativa	Continúa	
Fibrinógeno		Cuantitativa	Continúa	
Creatinina		Cuantitativa	Continúa	mg/dL
Dímero D		Cuantitativa	Continúa	
Linfocitos totales		Cuantitativa	Continúa	
SOFA inicial	Puntuación de SOFA a su ingreso.	Cuantitativa	Continúa	
Mortalidad	Egreso por defunción del hospital.	Cualitativa	Categórica dicotómica	Si No
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria desde su ingreso al servicio de urgencias.	Cuantitativa	Continúa	Días

PROCEDIMIENTO

Se elaboro una recopilación de expedientes y revisión de los mismos (físico y electrónico) de los pacientes que se ingresaron al servicio de urgencias de la torre de Cardiología y Neumología durante los meses de Julio y Agosto 2021, cotejando criterios de inclusión según la lista previamente descrita. Se busco en el sistema electrónico el primer estudio de imagen (radiografía de tórax) y primera gasometría arterial tomada al ingreso del paciente (cotejando hora de ingreso y toma de dicho estudio en expediente electrónico). En caso de cumplir con los mismos, se llenaron hojas de recolección de datos y posteriormente se colocaron en un modelo de datos en Excel versión 2019 los que sean de interés para el estudio (sociodemográficos, esquema de vacunación utilizado, numero de vacunas aplicadas, tiempo desde la aplicación de la última vacuna, exámenes de laboratorio, estudios de imagen, uso de terapia con oxigeno suplementario y tipo de dispositivo utilizado) con el fin de obtener la información de una forma sistemática y organizada; y posteriormente se realizó el análisis de los datos, con emisión de las conclusiones obtenidas y presentación del trabajo final.

Flujograma 1



CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MARZO 2023	ABRIL 2023	MAYO 2023	JUNIO 2023	JULIO 2023
Elección de tema					
Búsqueda bibliográfica					
Redacción y revisión del protocolo					
Autorización del protocolo					
Recolección y captura de datos					
Realizar base de datos					
Análisis estadístico					
Redacción de resultados, discusión y conclusiones.					
Entrega de resultados finales.					

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se representaron mediante media \pm desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico 25 y 75 (RIC). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y proporciones. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba t de Student, la prueba no paramétrica de Mann-Whitney o las pruebas de X², según correspondiera.

El resultado primario de este estudio fue la mortalidad hospitalaria. Por lo tanto, todos los pasos estadísticos se realizaron con la mortalidad hospitalaria (desenlace) como variable dependiente.

Se realizó recopilación de datos clínicos, bioquímicos y se compararon las características de los pacientes que recibieron una vacuna en comparación con los pacientes que recibieron dos vacunas. Se utilizó t de student para muestras independientes o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney según la distribución normal o no paramétrica de la variable probada. Se realizaron curvas de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier con prueba de rango logarítmico.

Para realizar un análisis de regresión múltiple, la mayoría de las variables continuas se convirtieron en categorías según los datos publicados de la siguiente manera: edad (más de 50 años y menos de 50 años), Índice de masa corporal (IMC <30 o >30 kg/m²), Índice Pa/Fi que hace referencia a la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno PaO₂/FiO₂ (<100 o >100) caracterizando así a los pacientes que cumplen con SDRA severo, puntuación de afectación pulmonar en la radiografía de tórax al ingreso (>6), ferritina (> 1700 µg/L), linfocitos (<500 por mm³), y BNP (<57).

Los predictores candidatos con P < 0,10 en los análisis univariados se incluyeron en un análisis de regresión logística múltiple. Los coeficientes beta y los odds ratios (OR) se calcularon con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó una regresión de Cox con todas las variables

disponibles en torno a la supervivencia, con reporte de los Hazard ratio, intervalo de confianza al 95% y la significancia. Los datos se analizaron en el sistema SPSS versión 28.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente trabajo de investigación se realizó con expedientes físicos y electrónicos de pacientes mexicanos y se llevo a cabo con base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud el cual se encuentra vigente actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en el capítulo I, II y IV; título VI, capítulo único, artículos 113-120. Así como también acorde a los códigos internacionales de ética: Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, cumpliéndose los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. Al ser un estudio retrospectivo no requiere carta de consentimiento informado. Se tomaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión por lo cual los pacientes seleccionados no presentaron riesgos al participar en el estudio; dichos datos se utilizaron para la elaboración de la base de datos, con el fin de conocer los factores de riesgo asociados a incremento de la gravedad y mortalidad en pacientes con infección de COVID-19 que requieran hospitalización.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El presente estudio tuvo como objetivo ofrecer un panorama en cuanto a los factores de riesgo de la población mexicana asociados a incremento de la gravedad y mortalidad en pacientes con infección SARS COV2 que se encuentran vacunados con esquema completo e incompleto, para priorizar dichos pacientes al momento de ingreso al servicio de urgencias para manejo farmacológico temprano con inmunomoduladores o antivirales en caso de contar con ellos en la institución donde los mismos ingresen; así como presentación de tesis de posgrado para obtener título de especialista en medicina interna, por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México.. En caso de presentar algún resultado estadísticamente representativo se escribirá para publicación en artículo científico.

RECURSOS DISPONIBLES

RECURSOS HUMANOS

1. María Fernanda Aguilar Piedras, tesista e investigadora principal.
 - Concepción de la idea.
 - Escritura de protocolo de investigación.
 - Investigación y recolección de datos.
 - Análisis de los datos.
 - Interpretación de resultados.
 - Escritura y revisión del manuscrito final.
 - Presentación de resultados.
2. Jessica Guadalupe Sosa López, coordinadora de investigación y tesis.
 - Revisión de protocolo de investigación.
 - Investigación.
 - Análisis de los datos.
 - Interpretación de resultados.
 - Escritura y revisión del manuscrito final.
3. Guillermo Cueto Robledo, coordinador de investigación y tesis.
 - Revisión de protocolo de investigación.
 - Investigación.
 - Análisis de los datos.
 - Interpretación de resultados.
 - Escritura y revisión del manuscrito final.

RECURSOS MATERIALES

1. Bitácora de ingreso al servicio de urgencias.
2. Expediente médico electrónico y físico.
3. Sistema de resultados de estudios de laboratorio y gabinete del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
4. Computadora.
5. Impresora.

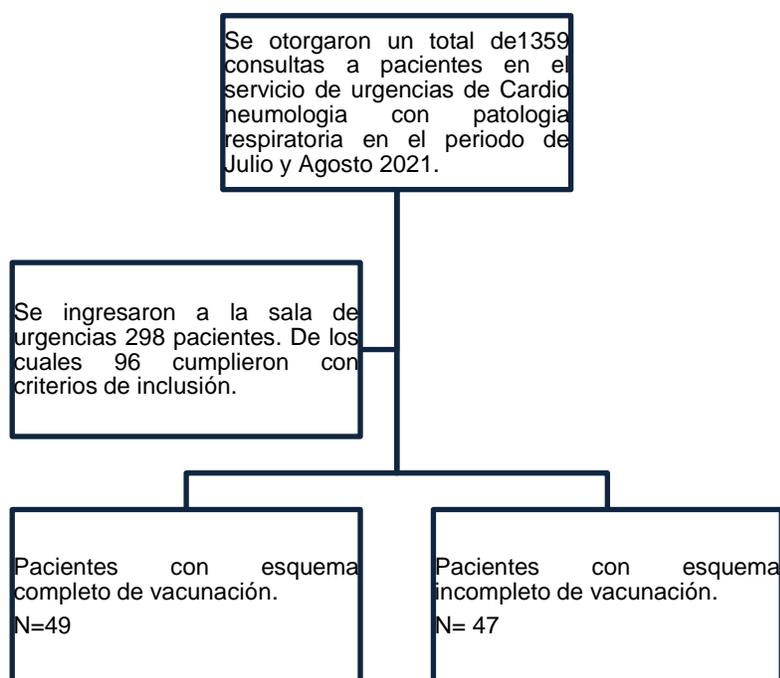
RECURSOS POR ADQUIRIR

1. Ninguno

RESULTADOS

En los dos meses evaluados se otorgaron un total de 1359 consultas en el área de urgencias para pacientes con sintomatología referente a infección por SARS COV2, en la torre de cardio neumología. De estos 298 pacientes (21.9%) requirieron hospitalización en el área de urgencias. Se revisaron los expedientes de estos pacientes que ingresaron a urgencias seleccionando los que cumplieron con los criterios de selección y que no tuvieran ningún criterio de exclusión para posteriormente llenar la hoja de recolección de datos.

Figura 1. Proceso de enrolamiento.



Se recabaron un total de 96 expedientes de los cuales en 49 casos (51%) los pacientes estaban vacunados con 1 vacuna y 47 pacientes (48.9%) completaron esquema de vacunación hasta ese momento con dos vacunas, refiriéndose a presentar infección irruptiva a estos

últimos. A continuación, se muestran las características demográficas de los 96 pacientes, comparando ambos grupos. Tabla 1.

Tabla 1 Características epidemiológicas de la población.

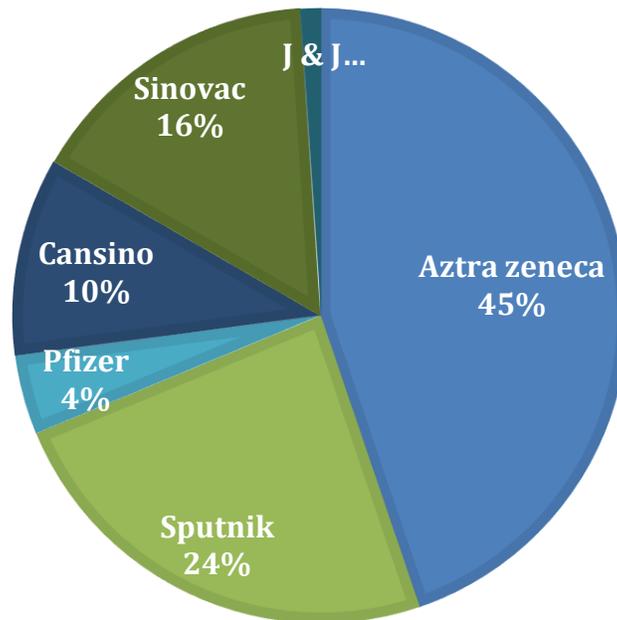
	Población general	Pacientes con una vacuna	Pacientes con dos vacunas	p
	N=96	N= 49	N=47	
Edad (años) ^a	56.69 ± 15.14	46.61 ± 10.61	67.19 ± 11.63	0.879
Días posterior a vacunación ^b	30 (26,41)	30 (15, 44.5)	44 (30, 90)	**0.008
Sexo				0.470
n (%) ^c				
	Mujer	36 (37.5%)	20 (21%)	16 (17.5%)
	Hombre	60 (62.5%)	29 (30.5%)	31 (32%)

a Los datos se muestran en media y DE, t de student
b Los datos son presentados en mediana, rango intercuartil 25.75 U de Mann Whitney.
c Los datos son presentados como frecuencias, porcentajes , X²

Se evaluaron un total de 96 pacientes, de los cuales 49 había completado esquema de vacunación con una edad media de 56.69 ± 15.14 años; hombres 62.5% y mujeres 37.5%, con una mediana de 30 días posterior a la aplicación de la última dosis de vacuna. Dentro de los esquemas de vacunación completo se reportó Sinovac, Sputnik, Aztrazeneca, Cancino, Pfizer y Johnson and Johnson (15.6%, 14.6%, 10.4%, 4.1%, 3% y 1.1% respectivamente) y con esquema incompleto Aztrazeneca, Sputnik, Cancino y Pfizer (34.4%, 9.4%, 6.3% y 1.1% respectivamente) sin pacientes con marca de vacuna Sinovac y Johnson and Johnson en este grupo. Se coloca en el siguiente grafico de pastel los porcentajes del tipo de vacuna en la población en general.

GRÁFICO 1: TIPO DE VACUNA POBLACIÓN GENERAL

■ Aztra zeneca ■ Sputnik ■ Pfizer ■ Cansino ■ Sinovac ■ J & J



También se evaluaron las principales comorbilidades reportadas en los pacientes las cuales fueron: obesidad con una mediana de IMC de 30.41 (26.35, 32.5), hipertensión arterial sistémica (39.5%), diabetes tipo 2 (36.5%), tabaquismo (28.1%) con una mediana de índice tabáquico de 11.5 paquetes/año y enfermedad renal crónica (4.1%), mostrándose en la tabla número 2 la diferencias entre las comorbilidades según cada grupo. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el índice de masa corporal con mayor IMC en el grupo de pacientes con esquema incompleto, e hipertensión arterial y tabaquismo en el grupo de pacientes con esquema completo.

Tabla 2 Comorbilidades

		Población general	Pacientes con una vacuna	Pacientes con dos vacunas	p
		N=96	N= 49	N=47	
IMC (Índice de masa corporal) ^b		30.41 (26.35, 32.50)	30.41 (27.55, 33.15)	29.75 (26.10, 32.28)	**0.001
Diabetes Mellitus tipo 2 n (%) ^c	Si	35 (36.50%)	16 (16.70%)	19 (19.80%)	0.426
	No	61 (63.5%)	33 (34.40%)	28 (29.10%)	
Hipertensión Arterial Sistémica n (%) ^c	Si	38 (39.5%)	14 (14.60%)	24 (25%)	**0.036
	No	58 (60.5%)	35 (36.50%)	23 (24%)	
Enfermedad Renal Crónica n (%) ^c	Si	4 (4.1%)	3 (3%)	1 (1.1%)	0.617
	No	92 (95.90%)	46 (47.95%)	46 (47.95%)	
Tabaquismo n (%) ^c	Si	27 (28.1%)	7 (14.2%)	20 (42.5%)	**0.002
	No	69 (71.9%)	42 (85.7%)	27 (57.4%)	
Índice tabáquico		11.5 (11.5,11.5)	11.5 (11.5,11.5)	11.5 (10.0,11.5)	0.56

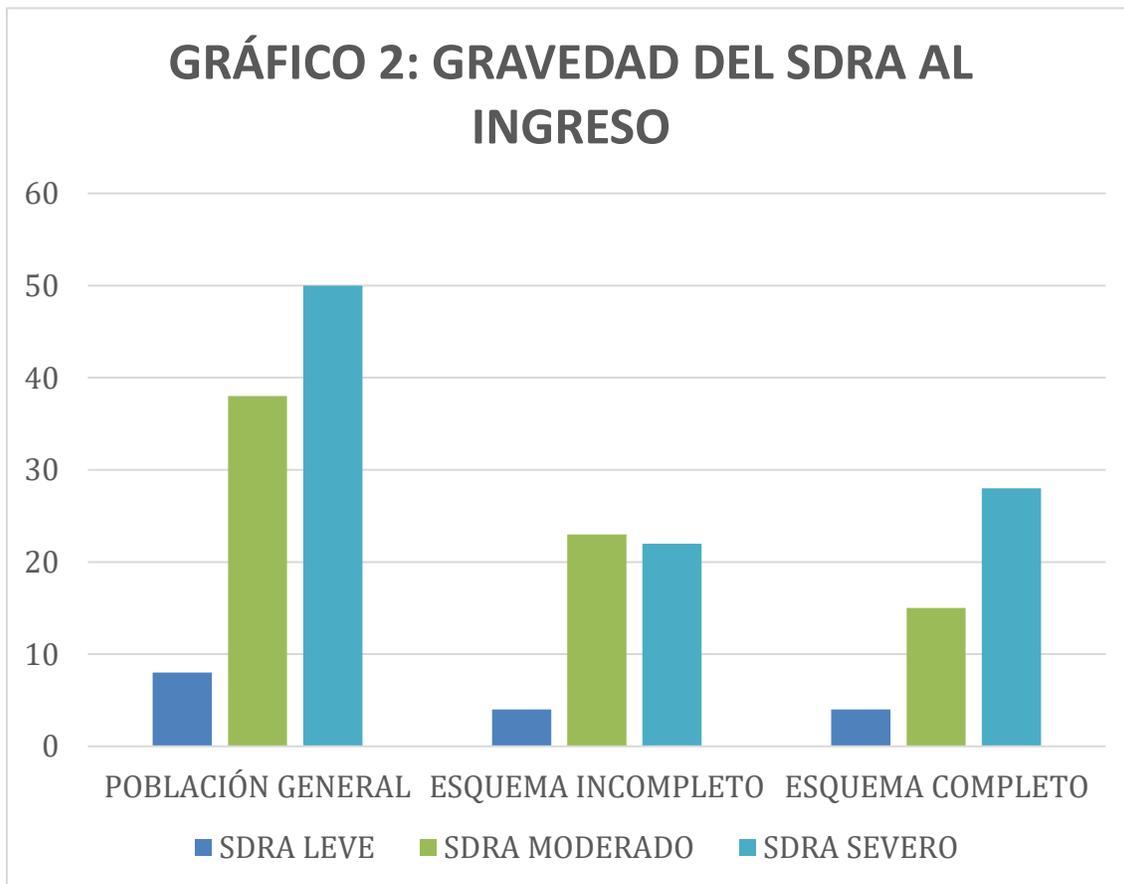
^b Los datos son presentados en mediana, rango intercuartil 25.75 U de Mann Whitney.

^c Los datos son presentados como frecuencias, porcentajes, X²

A su ingreso se les solicitó gasometría arterial a todos los pacientes para determinar la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y determinar la PaO₂/Fracción inspirada de oxígeno (Pa/Fi) para clasificarlos según la gravedad del síndrome de distrés respiratorio (SDRA) con el cual ingresaban y definir el tipo de terapia de oxígeno se utilizaría según cada caso. Se clasificó el SDRA en leve si la Pa/Fi al ingreso se encontraba en el rango de 200-300 (1), moderado 100-200 (2) y severo <100 (3). Se reportó una mediana de Pa/Fi:111.57 (66.95,142) en el grupo general, grupo con esquema de vacunación incompleto Pa/Fi:116.97 (77.15,153) y grupo con esquema completo Pa/Fi:105.94 (65, 122), sin diferencias significativas entre ambos grupos. Encontrándose las siguientes frecuencias en la población general (tabla 3) y posteriormente se muestra el gráfico número 2 con las frecuencias por grupo.

Tabla 3. Clasificación del SDRA.

Grado del SDRA	Frecuencia	Porcentaje
Leve 300-200 (1)	8	8.3
Moderado 200-100 (2)	38	39.6
Severo <100 (3)	40	52.1
Total	96	100



Como parte del abordaje inicial se solicitaron paraclínicos a su ingreso para valorar estado de inflamación, daño miocárdico y daño renal; y radiografía de tórax donde se valoró la gravedad de la afectación pulmonar y se clasificó según el método de graduación sugerido por Borghesi, mediante una línea horizontal superior (borde inferior del cayado aórtico) y otra línea horizontal inferior (borde inferior de vena pulmonar inferior derecha) se obtienen 6 campos pulmonares. A cada uno se le asigna una puntuación en función de los hallazgos radiológicos: 0 si no existen hallazgos, 1 si existen infiltrados intersticiales, 2 si existen infiltrados intersticiales y alveolares con predominio intersticial, y 3 si existen infiltrados intersticiales y alveolares con predominio alveolar. La puntuación máxima es de 18.

Y se determinó los reactantes de fase aguda con valoración de proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina, encontrándose incremento de las 3 en la mayoría de los pacientes sin diferencia significativa entre ambos grupos, así como daño miocárdico evidenciado por incremento de enzimas cardíacas (troponina, BNP y CPK); y lesión renal aguda con incremento de azoados, encontrándose únicamente mayor incremento de mioglobina en pacientes con esquema completo de vacunación, resto de las variables sin diferencia entre ambos grupos, reportándose dichos resultados en la tabla número 4.

Tabla 4. Resultados de gabinete iniciales.

	Población general N=96	Pacientes con una vacuna N= 49	Pacientes con dos vacunas N=47	p
PAFI ^b	111.57 (66.95, 142)	116.97(77.15, 153)	105.94 (65, 122)	0.167
Ferritina ^b	1481.69 (730.79, 1991.48)	1614.54 (729.48, 2228.96)	1343.19 (726.73, 1717)	0.495
Dimero D ^b	4095.10 (735.75, 3839)	3654.94 (661.50, 3768)	4554 (856, 4079)	0.401
Creatina fosfoquinasa (CPK) ^b	177.96 (48.25, 217)	227.67 (55, 289)	126.13 (39,189)	0.247
Proteína C reactiva ^b	202.31 (109.22, 251)	199.88 (120.50, 257.50)	204.85 (104, 246)	0.779
Procalcitonina ^b	1.46 (0.13, 0.71)	1.61 (0.90, 0.62)	1.30 (0.19, 0.76)	0.078
BNP ^b	140.52 (20.30, 140)	115 (15.30, 140)	167.13 (23.30, 141.20)	0.178
Linfocitos ^b	0.84 (0.50, 1.10)	0.87 (0.50, 1.15)	0.80 (0.50, 1.00)	0.485
Glucosa ^b	200.46 (107, 226.75)	178.67 (102, 181)	223.17 (117, 251)	0.020
Troponina ^b	104.19 (4.03, 98)	70.35 (3.65, 98)	139.47 (4.40, 65.20)	0.971
Mioglobina	188.16 (46.85, 218.30)	157.84 (34.20, 180.75)	219.77 (58.30, 257.70)	**0.048
Fibrinogeno ^a	722.07 ± 215.13	721.45 ± 202.200	722.72± 230.03	0.459
Creatinina ^b	1.40 (0.76, 1.40)	1.50 (0.71, 1.23)	1.29 (0.80, 1.59)	0.082
Cistatina ^b	1.52 (1.25, 1.52)	1.48 (1.19, 1.52)	1.57 (1.32, 1.52)	0.254
Radiografía de torax ^b	5 (4,7)	5 (4,7)	5 (4,7)	0.206

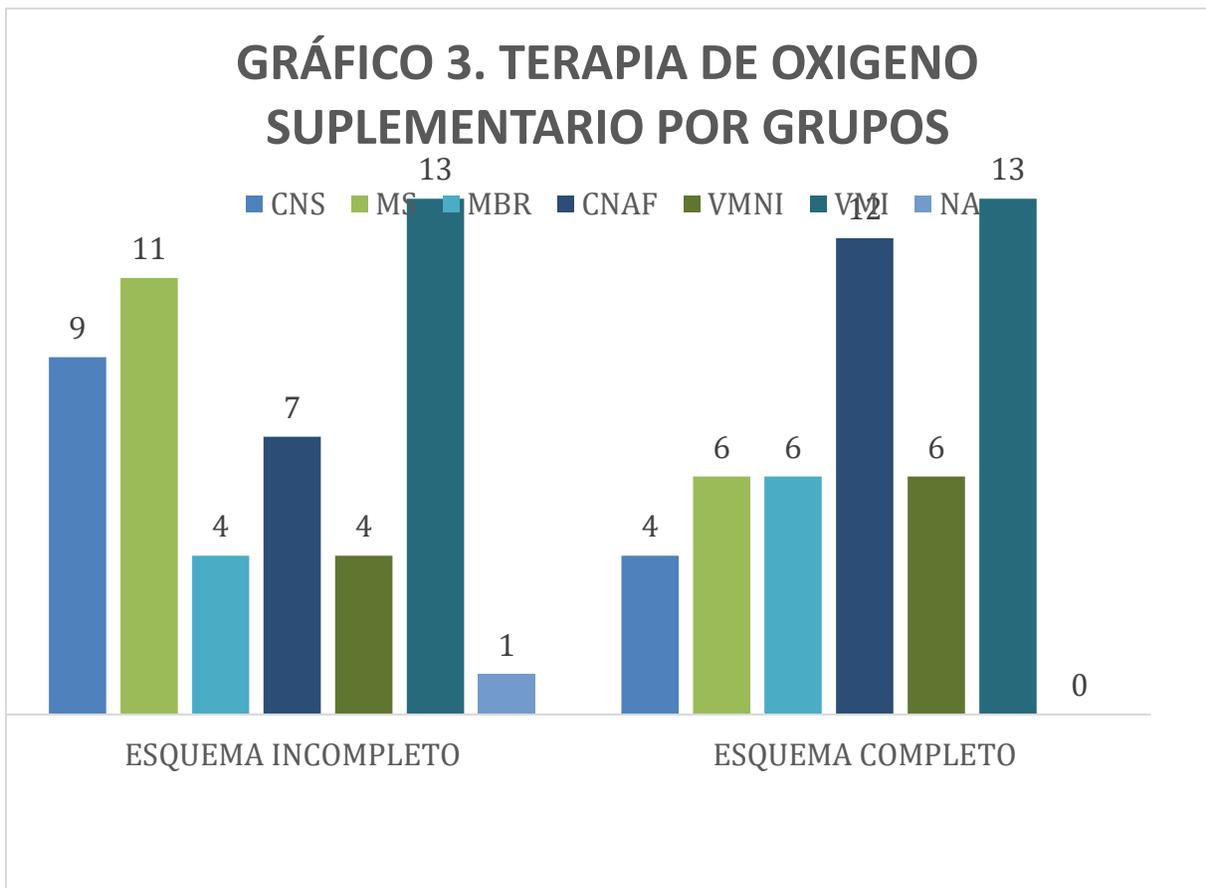
^b Los datos son presentados en mediana, rango intercuartil 25.75 U de Mann Whitney.

Posterior a clasificar la gravedad del SDRA en cada paciente, se determinó el dispositivo de oxígeno suplementario que requerían para mantener saturación >90%, con vigilancia estricta de patrón respiratorio en caso de que presentaran progresión del SDRA durante las 24 horas que requiriera cambio de dispositivo pasando de dispositivos de bajo flujo (cánulas nasales simples, mascarilla simple y mascarilla bolsa reservorio) a dispositivos de alto flujo (cánulas nasales de alto flujo (CNAF), ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva según evolución de cada paciente; encontrándose que de los 96 pacientes: 26 (27.1%) requirieron ventilación mecánica invasiva a su ingreso, CNAF 19 (19.8%) pacientes, VMNI 10 (10.8%) pacientes y el resto con dispositivos de bajo flujo, requiriendo progresión a dispositivos de alto flujo 5 pacientes (10.2%) en el grupo de vacunación incompleta y 5 pacientes (10.6%) en el grupo de vacunación incompleta, se observó también que 2 pacientes (4.2%) requirieron disminución del requerimiento de oxígeno pasando de un dispositivo de alto flujo a uno de bajo flujo, con retiro de la ventilación mecánica invasiva en 1 paciente. Cabe destacar que se desconoce qué tipo de terapia de oxígeno requirió un paciente a su ingreso en el grupo de vacunación incompleta ya que no se encontraba referido en las notas de ingreso y evolución clínica. En la tabla número 5 se observa las frecuencias del tipo de dispositivo que se requirió al ingreso en la población en general; posteriormente se desglosa en el grafico numero 3 el porcentaje por grupos.

Tabla 5. TIPO DE TERAPIA DE OXIGENO AL INGRESO.

Tipo de dispositivo	Frecuencia	Porcentaje
No reportado	1	1
Cánulas nasales simples	13	13.5
Mascarilla simple	17	17.7
Mascarilla bolsa reservorio	10	10.4
Cánulas nasales de alto flujo	19	19.8
Ventilación mecánica no invasiva	10	10.4
Ventilación mecánica invasiva	26	27.1
Total	96	100

GRÁFICO 3. TERAPIA DE OXIGENO SUPLEMENTARIO POR GRUPOS



	Frecuencia	Porcentaje
PN	1	2
MS	9	18.4
MBR	11	22.4
CNAF	4	8.2
VMNI	4	8.2
VMI	13	26.5
Total	49	100

	Frecuencia	Porcentaje
PN	4	8.5
MS	6	12.8
MBR	6	12.8
CNAF	12	25.5
VMNI	6	12.8
VMI	13	27.7
Total	47	100

Para evaluar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria se realizó un análisis multivariado en el grupo en general requiriendo categorizar las variables según donde se obtuvo mayor sensibilidad en cada una, reportándose lo siguiente: edad >50 años, RR 32.2 (3.77-274.98), P 0.002, Pa/Fi <100 al ingreso RR 13.13 (2.48-69.35) P 0.002, BNP >57pg/mL RR 31.05 (4.19-229.83) P <0.001, ferritina >1700 µg/L RR 14.48 (1.33-156.66) P 0.028, IMC >30 kg/m2 RR 13.26 (1.72-102.34) P 0.013, linfopenia con conteo de linfocitos <500 RR 17.53 (2.44-125.88) P 0.017 y puntuación de la radiografía de tórax >8 RR 9.85 (1.49-65.03) P 0.001 condicionaban un incremento del riesgo relativo para la mortalidad siendo estadísticamente significativas, creando así un modelo con el análisis de regresión múltiple para mortalidad con un R cuadrado de Nagelkerke de 0.742.

TABLA 6: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA.

Variables	RR (IC 95%)	p
Edad > 50 años	32.20 (3.77-274.98)	0.002
PAFI (PaO2/FiO2 <100)	13.13 (2.48-69.35)	0.002
Péptido natriurético de tipo B (>57)	31.05 (4.19-229.83)	<0.001
Ferritina (> 1700 µg/L)	14.48 (1.33-156.66)	0.028
Indice de masa corporal IMC (>30 kg/m2)	13.26 (1.72-102.34)	0.013
Linfocitos <500	17.53 (2.44-125.88)	0.017
Radiografía de Tórax >8	9.85 (1.49-65.03)	<0.001

Analisis de regresión múltiple para mortalidad hospitalaria.

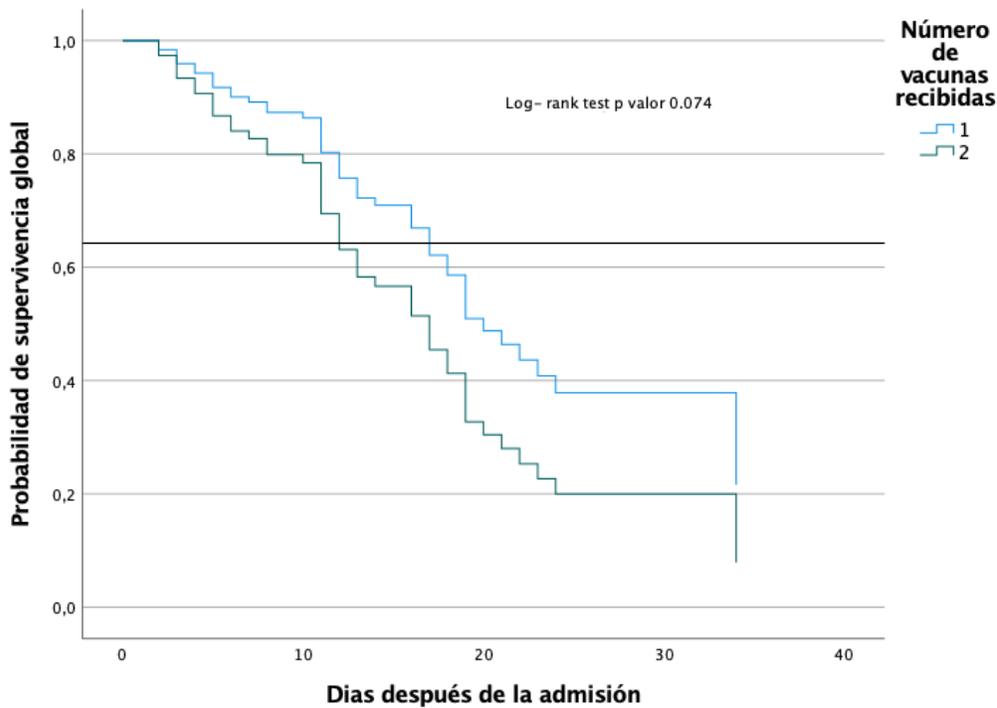
Como se resume en la tabla 7 en una regresión de Cox se encontró que la edad mayor a 50 años, tener menos días posterior a la aplicación de la última vacuna, diagnóstico de hipertensión arterial sistémica e ingresar con un BNP >57 pg/ml se asociaron con mayor mortalidad sin diferencias entre ambos grupos, siendo no significativas el resto de las variables.

TABLA 7. REGRESIÓN DE COX DE FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA.

Características clínicas	HR (IC 95%)	P
Sexo (mujer vs hombre)	1.23 (0.46-3.30)	0.67
Edad (<50 vs >50 a.)	6.00 (1.76-11.72)	**0.004
Días pos vacuna (<30 vs >30)	0.10 (0.14-0.84)	**0.034
Numero de vacuna (esquema completo vs incompleto)	1.75 (0.61-4.96)	0.29
Comorbilidades		
LRA	0.83 (0.32-2.13)	0.71
ERC	0.19 (0.24-1.54)	0.12
DM2	1.09 (0.49-2.38)	0.82
HAS	6.00 (1.76-11.72)	**0.002
Tabaquismo	1.9 (0.80-4.48)	0.14
IMC (<30 vs >30)	2.48 (0.93-6.64)	0.06
Bioquímicos		
DHL (>500 vs <500)	0.66 (0.26-1.64)	0.37
CPK (<65 vs >65)	0.96 (0.39-2.35)	0.93
DD (<1500 vs >1500)	0.52 (0.20-1.34)	0.17
Ferritina (<1700 vs >1700)	1.22 (0.51-2.88)	0.64
Procalcitonina (<0.17 vs >0.17)	1.07 (0.39-2.89)	0.89
BNP (<57 vs >57)	3.78 (1.30-11.0)	**0.15
Pa/Fi (<100 vs >100)	2.18 (0.88-5.39)	0.08
PCR (<100 vs >100)	0.96 (0.19-4.90)	0.96
Radiografía de tórax (<6 vs >6)	1.34 (0.58-3.06)	0.48
Glucosa (<200 vs >200)	1.09 (0.52 -2.27)	0.81
Linfocitos (<500 vs >500)	1.22 (0.59-2.53)	0.58
Fibrinógeno (<900 vs >900)	0.75 (0.27-2.06)	0.58
Troponina (<20 vs >20)	2.17 (0.83-5.09)	0.11

Al final se realizó curva de supervivencia para diferenciar entre ambos grupos, encontrándose que no era estadísticamente significativa la diferencia, sin embargo, con un incremento en la mortalidad en pacientes con esquema completo, con mortalidad global de 49 pacientes (51%) durante su estancia en el hospital, con una media de 23 días en pacientes con esquema incompleto y 17 días con esquema completo de vacunación.

Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan Meier en pacientes con COVID 19 de acuerdo al número de vacunas recibidas



Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

NUMERO DE VACUNA	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	28,075	5,695	16,912	39,237	23,000	3,205	16,719	29,281
2	17,567	1,795	14,048	21,086	17,000	1,503	14,055	19,945
Global	25,701	4,001	17,860	33,543	18,000	1,043	15,955	20,045

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

DISCUSIÓN

México durante la pandemia por SARS COV2 fue uno de los países con mayor incidencia de casos, junto con Italia, Estados Unidos y España; excediendo durante la primera y segunda ola los recursos materiales y humanos disponibles, con alta mortalidad prehospitalaria e intrahospitalaria; para luego de la primera y segunda ola dar inició a la vacunación por grupos de edad y según los factores de riesgo que tuvieran, dando prioridad a personas mayores de 60 años y personas con exposición ocupacional; sin embargo existió un incremento de la incidencia dando lugar a la tercera ola secundario a mutaciones en el virus principalmente en la proteína Spike la cual es uno de los sitios de acción de algunas de las vacunas, lo cual hizo pensar que dicha mutación pueda estar asociada a la disminución de la eficacia de la vacunación; siendo emergencia mundial dando lugar a autorización para aplicación de múltiples esquemas de vacunación con eficacia distinta reportada en los diferentes estudios. Por lo cual es importante identificar de manera temprana a los pacientes con peor pronóstico o que presenten factores de riesgo asociados a enfermedad crítica y mortalidad posterior a tener un esquema de vacunación completo e incompleto.

En este estudio de cohorte retrospectiva, describimos las características clínicas, demográficas y bioquímicas al ingreso en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de los pacientes como factores de riesgo asociados con los resultados clínicos en pacientes con neumonía por COVID-19, con monitorización en las primeras 24 horas para observar la evolución de la enfermedad, así como aquellos que presentaron progresión del SDRA requiriendo mayor soporte ventilatorio y el desenlace intrahospitalario. Nuestro estudio es similar en características demográficas reportadas en otras cohortes. Con la finalidad de realizar un modelo que nos sirva como herramienta para establecer dichos factores de riesgo identificados desde el ingreso del paciente asociados a incremento de la mortalidad intrahospitalaria e intensificar el tratamiento en dichos pacientes se realizó un análisis de regresión en donde se identificó que la Edad mayor a 50 años, Pa/Fi <100, BNP >57 pg/mL, ferritina >1700 ug/L, IMC mayor de 30 kg/m², conteo de linfocitos menor de 500 mil y un puntaje mayor a 8 en la radiografía de tórax según el método de graduación de

Borghesi se asociaron predecir una mayor mortalidad sin diferencias entre los pacientes que habían completado o no un esquema de vacunación, lo cual puede estar asociado a las diferencias de la eficacia de las múltiples marcas de vacunas autorizadas.

Es interesante el porcentaje elevado de mortalidad reportado en este estudio posterior al inicio de vacunación, el cual a comparación de estudios realizados previamente a la vacunación fue menor. Sin embargo, debemos recordar que México es un país en vías de desarrollo, con población que no tiene acceso a sistemas de salud y la poca accesibilidad a tratamientos farmacológicos modificadores de la inmunidad y que la cantidad de recursos disponibles es limitada para la atención hospitalaria en nuestro medio.

En la regresión de Cox realizada se encontró nuevamente que tener una edad mayor a 50 años, menor tiempo posterior a la aplicación de la última vacuna, el antecedente de hipertensión arterial sistémica y contar con un valor elevado de BNP se asociaron con una mayor mortalidad; el resto de comorbilidades y variables presentadas como diabetes tipo 2, obesidad o severidad del SDRA, así como alteración en agudo de la función renal o daño miocárdico no se asociaron con incremento de la mortalidad como lo han reportado otras cohortes.

Las limitaciones del estudio son principalmente asociadas al tipo de estudio como estudio retrospectivo, sugiriendo asociaciones entre variables sin sustentar causalidad entre las mismas; sin embargo sirve como la base para estudios posteriores ya que existen esquemas de vacunación con 3 o 4 vacunas, sirviendo para comparar con pacientes que no tienen adecuado acceso a la salud o no aceptan los esquemas de vacunación en caso de que requieran hospitalización secundaria a neumonía por SARS COV2, para fundamentar el valor pronostico en pacientes que ingresen con enfermedad moderada a severa para determinar el riesgo de mortalidad desde el momento de su ingreso hospitalario al servicio de urgencias.

CONCLUSIONES

La edad mayor de 50 años se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria esto probablemente secundario a desarrollar menor respuesta inmunitaria durante la vacunación y en caso de infección, así como menor cantidad de días posterior a la vacunación sin dar lugar a una adecuada respuesta con disminución de la eficacia. Sin diferencia de mortalidad en ambos grupos, sin embargo, nuestro grupo con esquema completo era diferente en cuanto al incremento del diagnóstico de hipertensión arterial sistémica lo cual también estuvo asociado a incremento de la mortalidad. El modelo por análisis multivariado tiene un R cuadrado de 74% lo cual explica la variabilidad de los datos en torno a la media, con mejor ajuste del modelo a los datos, en conclusión, puede ser reproducible en nuestra población para identificar dichos factores de riesgo al ingreso para incremento de la mortalidad, proporcionando un marco importante para construcción de estrategias de manejo hospitalario y tratamiento con el fin de disminuir la mortalidad en estos pacientes.

REFERENCIAS.

1. Chico-Sánchez P, Gras-Valentí P, Algado-Sellés N, Merino-Lucas E, Rodríguez-Díaz JC; Grupo COVID-19 de Medicina Preventiva. Effectiveness of BNT162b2 vaccine to preventing COVID-19 in healthcare personnel]. *Gac Sanit.* 2022 Sep-Oct;36(5):484-487.
2. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1969-1973.
3. Ali H, Alahmad B, Al-Shammari AA, Alterki A. Previous COVID-19 Infection and Antibody Levels After Vaccination. *Front Public Health.* 2021 Dec 1;9.
4. Jia Z, Gong W. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? *J Korean Med Sci.* 2021 May 10;36(18).
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416.
6. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data *Lancet* 2021;397:1819–29.
7. William Daniel, M.D. Marc Nivet, John Warner. Early Evidence of the Effect of SARS-CoV-2 Vaccine at One Medical Center. *N Engl J Med* 2021; 384:1962-1963.
8. Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID data tracker, 2020. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesper100klast7days. Access date, March 2023.
9. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung CT, Haas G, Brambilla L. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun.* 2021 Jul 26;12(1):4598.
10. Understanding Risk|CDC. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/yourhealth/understandingrisk.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2

Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Findex.html (accessed on 01 April 2023).

11. Fan X, Han J, Zhao E, Fang J, Wang D, Cheng Y, Shi Y, Wang Z, Yao Z, Lu P, Liu T, Li Q, Poulsen KL, Yuan Z, Song Y, Zhao J. The effects of obesity and metabolic abnormalities on severe COVID-19-related outcomes after vaccination: A population-based study. *Cell Metab.* 2023 Apr 4;35(4):585-600.
12. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med.* 2021 Jul 8;385(2):179-186.
13. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH,. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ.* 2021 Sep 17;374.
14. Cazzola M, Rogliani P, Mazzeo F, Matera MG. Controversy surrounding the Sputnik V vaccine. *Respir Med.* 2021 Oct;187:106569.
15. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, Simmons R, Cottrell S, Roberts R, O'Doherty M, Brown K, Cameron C, Stockton D, McMenamin J, Ramsay M. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ.* 2021 May 13;373:n1088.
16. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):72-74.
17. Israel A, Schäffer AA, Merzon E, Green I, Magen E, Golan-Cohen A, Vinker S, Ruppin E. Predicting COVID-19 severity using major risk factors and received vaccines. *medRxiv [Preprint].* 2022 Jan 3:2021.12.31.21268575.
18. Israel A, Schäffer AA, Merzon E, Green I, Magen E, Golan-Cohen A, Vinker S, Ruppin E. A Calculator for COVID-19 Severity Prediction Based on Patient Risk Factors and Number of Vaccines Received. *Microorganisms.* 2022 Jun 16;10(6):1238.
19. Mizrahi Reuveni M, Kertes J, Shapiro Ben David S, Shahar A, Shamir-Stein N, Rosen

K, Liran O, Bar-Yishay M, Adler L. Risk Stratification Model for Severe COVID-19 Disease: A Retrospective Cohort Study. *Biomedicines*. 2023 Mar 2;11(3):767.

20. Katikireddi SV, Cerqueira-Silva T, Vasileiou E, Robertson C, Amele S, Pan J, Taylor B, Boaventura V, Werneck GL, Flores-Ortiz R, Agrawal U, Docherty AB, McCowan C, McMennamin J, Moore E, Ritchie LD, Rudan I, Shah SA, Shi T, Simpson CR, Barreto ML, Oliveira VA, Barral-Netto M, Sheikh A. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. *Lancet*. 2022 Jan 1;399.

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19

Número de Paciente (ECU)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha:

--	--	--	--	--	--	--	--

Marca "x" si el paciente tiene alguno de los siguientes criterios de exclusión del para el estudio

<input type="checkbox"/>	Edad menor a 18 años
<input type="checkbox"/>	No cuenta con prueba PCR o prueba rápida antígenos positiva a su ingreso.
<input type="checkbox"/>	Sin inicio de esquema de vacunación para covid-19
<input type="checkbox"/>	Tiempo de aplicación de ultima vacuna <14 días.
<input type="checkbox"/>	Mujer en etapa de gestación.
<input type="checkbox"/>	Ingreso al servicio de urgencias en código negro (ausencia de signos vitales).

Si no cuenta con ningún criterio de exclusión antes mencionado continúa completando los siguientes datos

I.- Información Personal:

Instrucciones: Complete la siguiente información poniendo una "X" en las casillas o escribiendo la información requerida.

1.- Iniciales del paciente.

2.- Sexo

H

M

3.- Edad

4.- Peso

5.- Talla

6.- Tipo de vacuna aplicada

7.- Cantidad de vacunas aplicadas

8.- Fecha de aplicación de ultima vacuna

9.- Complete con los valores obtenidos en el expediente electrónico al momento del ingreso

Niveles de DHL	
Niveles de CPK	

Niveles de Dímero D	
Niveles de ferritina	
Niveles de procalcitonina	
Niveles de BNP	
PaO ₂ /FiO ₂ inicial	
Niveles de proteína C reactiva	
Niveles de linfocitos totales	
Niveles de fibrinógeno	
Niveles de troponina	
Niveles de mioglobina	
Niveles de glucosa	
Niveles de creatinina	
Niveles de cistatina C	

10. En caso de presentar alguna de las comorbilidades con diagnóstico previo a hospitalización marque con "X"

Diabetes mellitus	
Hipertensión arterial sistémica	
Tabaquismo	
Enfermedad renal crónica	

11. Completar con la información del expediente en cuanto al ingreso del paciente.

¿Qué tipo de terapia de oxígeno requirió?	
¿Durante la hospitalización en urgencias desarrollo LRA?	
¿Cuántos días permaneció hospitalizado?	
¿El egreso fue por mejoría o defunción?	