



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**“REPORTE DE CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON
INFECCIÓN POR COVID-19 Y ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETO CONTRA
SARS COV-2”**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
Suzette Gil Pérez

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Alan Humberto Soto Gaxiola
COMITÉ TUTOR: Nohelia G. Pacheco
Carlos González Becuar

Hermosillo Sonora; julio de 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.

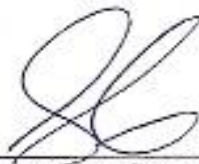
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS
VOTO APROBATORIO DEL COMITÉ DE TESIS**

Hermosillo Sonora a 14 Julio del 2022

**DR. Ricardo Guadalupe Cervantes León
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN; HOSPITAL GENERAL DEL
ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS**

A/A: COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Por medio de la presente hacemos constar que hemos revisado el trabajo del médico residente de cuarto año: **Suzette Gil Pérez** de la especialidad de **Medicina Interna**. Una vez revisado el trabajo y tras la evaluación del proyecto por medio de seminarios hemos decidido emitir nuestro **voto aprobatorio** para que el sustentante presente su investigación en su defensa de examen y pueda continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista.



**Alan Humberto Soto Gaxiola
Tutor principal**



**Nohelia G. Pacheco
Asesor de tesis**



**Carlos Gonzalez Becuar
Asesor de tesis**

DEDICATORIA

A Dios que me guía, ilumina, da sabiduría y utiliza como canal, manifestándose a través de mí en la toma de decisiones y el actuar para ayudar y servir de la mejor manera a los que me rodean.

A mi familia y pareja que son mi mayor fuente de amor, fuerza, inspiración, dedicación y fortaleza. Gracias por el apoyo y las enseñanzas que me han hecho llegar hasta aquí siendo la persona que soy ahora. Por siempre entenderme y aconsejarme en los momentos más difíciles y vulnerables.

A todos mis amigos, maestros, doctores, enfermeros, personal de trabajo, cada uno de los pacientes, familiares y personas que se han cruzado en mi camino. Gracias por las enseñanzas, el apoyo, el trabajo en equipo, la toma de decisiones, el respeto, el entendimiento, la aceptación, la paciencia y las vivencias que me nutrieron durante mi formación.

Mi trabajo es de ellos y para todos ellos.

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS PARTICULARES	10
HIPÓTESIS CIENTÍFICA	11
MARCO TEÓRICO	12
MATERIALES Y MÉTODOS	20
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	23
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES	38
LITERATURA CITADA	39

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 es el causante de más de 6 millones de muertes a nivel mundial al día de hoy reportadas por la Organización Mundial de la Salud. Debido a esto se presentó la urgencia por desarrollar nuevas opciones de inmunización llevando a obtener múltiples opciones de vacunas ofreciendo una seguridad y eficacia de hasta 95%. Sin embargo, persisten las hospitalizaciones de pacientes infectados por COVID-19 a pesar de contar con esquema de vacunación completo. El objetivo del proyecto fue determinar las características de los pacientes con esquema de vacunación completo contra COVID-19 y que requirieron hospitalización por nueva infección por SARS-COV-2. Se trabajó con un estudio ambispectivo, longitudinal y descriptivo. Pacientes hospitalizados en Hospital General del Estado “Ernesto Ramos Bours” con diagnóstico de COVID-19 que cuenten con esquema de vacunación completo en el periodo de septiembre del 2021 a mayo del 2022. Se realizó estadística descriptiva de las variables. Para realizar la asociación entre los tipos de vacunas y el desenlace y riesgo de ventilación mecánica se llevó a cabo una prueba de X^2 con corrección para muestras pequeñas. Para establecer diferencias entre el tipo de vacuna y la cantidad de días de estancia hospitalaria, se presenta un análisis no paramétrico de datos mediante una prueba de Kruskal–Wallis. Se obtuvo una población de 101 pacientes, con una edad media de 67 años, predominando el sexo masculino (67.3%). El 85% de la población contaba con comórbidos y el principal factor de riesgo fue la Hipertensión Arterial (71%). No se evidenció asociación significativa entre los factores de riesgo o el tipo de vacuna a mayor mortalidad o requerimiento de ventilación mecánica. Los resultados no muestran asociación entre los factores de riesgo, los tipos de vacunas con el requerimiento de ventilación mecánica y el desenlace de los pacientes estudiados.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, SARS CoV-2, Comórbidos, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Obesidad, Vacuna.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio del año 2020 se ha afectado gravemente la población mundial debido a la nueva enfermedad por COVID-19 sin poder predecir el grupo poblacional que sería afectado principalmente. A lo largo de la pandemia hemos visto como la enfermedad no pareciera tener afinidad por un grupo de población en específico. Si bien ya a dos años de transcurrida la pandemia hemos podido asociar algunos comórbidos que se han demostrado mas prevalentes en la población afectada como es la hipertensión arterial sistémica, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, desconocemos el porcentaje de población afectada y la asociada a la enfermedad con éstos comórbidos, así como las características de los pacientes que no las padecen y aún continúan presentando una forma grave de la enfermedad.

Debido a la alta mortalidad y la saturación del sistema de salud por necesidad de manejo hospitalario, se implementaron nuevas vacunas para inmunización demostrando mediante estudios la alta eficacia de las mismas. Si bien, se han presentado nuevas variantes del virus en el último año y continuamos requiriendo de apoyo hospitalario por la presencia de una forma de la enfermedad severa a pesar de contar con inmunización, lo que nos lleva a estudiar a nuestra población para conocerla y encontrar puntos clave de prevención para disminuir la mortalidad asociada a esta nueva enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las hospitalizaciones de pacientes con infección por COVID-19 es mayormente en personas que aún no han recibido esquema de vacunación completo, conforme avanzamos en tiempo de pandemia la enfermedad persiste y aún se presentan pacientes hospitalizados que han recibido esquema completo de vacunación contra SARS-CoV-2.

Durante los múltiples repuntes de la pandemia se han presenciado aumentos periódicos de hospitalizaciones por pacientes con nueva aparición de la enfermedad, representando un desafío importante del sector salud por contar con insuficiente espacio físico e insumos necesarios. De aquí la necesidad de contar con la mayor población posible vacunada para evitar la enfermedad en su forma severa y así disminuir el número de hospitalizaciones, mortalidad y por ende una mejor contención de la pandemia.

De acuerdo a estudios ya realizados los factores de riesgo mayormente asociados a severidad y mortalidad de la enfermedad son la edad, la obesidad y la presencia de hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, aún no conocemos las características de los pacientes hospitalizados con esquema de vacunación completo y el tiempo de repunte de nueva aparición de enfermedad. Por lo que surgen las siguientes preguntas: ¿Qué factores de riesgo se relacionan más con alta mortalidad en pacientes hospitalizados que cuentan inmunización? ¿Qué tipo de vacuna se relacionó a mayor mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica?

JUSTIFICACIÓN

Permanecer en casa para evitar la transmisión de la enfermedad por COVID-19 es una medida efectiva. Sin embargo, no lo es para la economía, la cual se vió fuertemente afectada por la ausencia de sus trabajadores en el ámbito laboral. Hoy en día las vacunas prometen inmunidad logrando tener una población activa con la seguridad de disminuir hasta un 95% la probabilidad de presentar la enfermedad de forma severa, disminuyendo la mortalidad y a su vez generando menores incapacidades, secuelas y grandes costos al sistema de salud y al gobierno a nivel Nacional.

Lograr tener una comunidad con esquemas de vacunación completo nos permitiría disminuir la propagación de la enfermedad causando una disminución en la mortalidad de la población en general y al mismo tiempo la reactivación económica. Si bien con el paso de los dos años de pandemia hemos aprendido la causa de propagación, transmisión y el comportamiento de la enfermedad llevando a la aparición de múltiples vacunas contra el COVID-19, pero no se han tomado en cuenta las nuevas variantes de la enfermedad causantes de nuevos repuntes en la pandemia. Por el momento desconocemos la efectividad de las vacunas a través del tiempo así como las características de la población que a pesar de contar con esquema de vacunación completo adquieren la enfermedad y requieren de hospitalización debido a que presentan enfermedad moderada o grave y por consiguiente la muerte. Consideramos importante estudiar la población que se encuentra con esquema de vacunación completo y nueva aparición de la enfermedad por COVID-19.

Esta investigación se pretende llevar a cabo para describir las características de los pacientes que presentan nueva infección por SARS CoV-2 a pesar de contar con esquema de vacunación completo y así detectar factores de riesgo asociados a comórbidos y describir el tipo de vacuna que recibieron para correlacionarla con el tipo de vacuna que se administró y

a su vez con el desenlace hospitalario que presentaron los pacientes ya sea mejoría o defunción.

Por lo previsto surgen las siguientes justificaciones:

Teóricas: Proporcionará el registro de características de personas vacunadas del sector de secretaría de salud del Hospital General, institución CEDE COVID del estado de Sonora; por lo que se considera de importante el aporte de esta índole para la institución.

Científicas: Hasta el día de hoy no existen estudios que abarquen esta población asociada a pacientes vacunados ya que la recolección de datos se llevó a cabo de manera prospectiva debido al tiempo reciente de aplicación de vacunas.

Económicas: La adquisición de la vacuna es totalmente gratuita, la inversión económica del país para sustentar dichos biológicos se traduce en una inversión económica que disminuirá gastos a nivel nacional por la disminución de las hospitalizaciones, incapacidades laborales y por ende insumos hospitalarios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características de los pacientes con esquema de vacunación completo contra COVID-19 y que requirieron hospitalización por nueva infección por SARS-COV-2 en el tiempo comprendido de 1 de septiembre de 2021 a 31 de mayo de 2022.

OBJETIVOS PARTICULARES

1- Determinar el Grupo de edad y sexo más afectado en pacientes hospitalizados con esquema de vacunación completo que se presenten con nueva infección por SARS COV-2.

2- Determinar el factor de riesgo mas prevalente en pacientes con esquema de vacunación completo que se presenten con infección por SARS COV-2.

3- Asociar el tipo de vacuna presente en los pacientes que presentaron una forma severa de la enfermedad determinada por la necesidad de ventilación mecánica o la muerte.

4- Determinar si existe algún comórbido que se asocie a un peor pronóstico entre los pacientes con esquema de vacunación completo y nueva infección por SARS COV-2.

HIPÓTESIS CIENTÍFICA

“Se espera encontrar que la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus y Obesidad sean de mal pronóstico e influyan en la mortalidad de los pacientes que adquieren COVID-19 a pesar de contar con esquema de vacunación completo.”

MARCO TEÓRICO

Coronavirus es un virus RNA seropositivo con envoltura ampliamente distribuido en seres humanos, mamíferos y aves que causa enfermedades respiratorias, hepáticas y neurológicas; de las cuales seis especies son conocidas por causar enfermedad en los humanos, específicamente el SARS-CoV causante de síndrome respiratorio severo en humanos. El 31 de diciembre del 2019 el Centro Chino de control y prevención de enfermedades reportó el brote de pacientes con enfermedad de vías respiratorias asociado a presencia de síndrome de distrés respiratorio. ¹

La secuencia de análisis de muestras del tracto respiratorio inferior de los pacientes indicaba la presencia de coronavirus, el cual fue nombrado Coronavirus novel 2019 (2019-nCoV) dando secuencia a 800 casos confirmados en Wuhan China y posteriormente Thailandia, Japón, Koran del Sur y EUA.² En Febrero del 2020 los científicos chinos aislaron el coronavirus novel causante de síndrome respiratorio severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). De los pacientes con neumonía se designó el término enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) en febrero del 2020 por la WHO (World Health Organization) y rápidamente se dió a conocer el tipo de transmisión de persona a persona así como el espectro clínico causante de enfermedad leve de tracto respiratorio superior hasta falla respiratoria aguda grave y la muerte. ³

El SARS CoV-2 es diferente a los otros coronavirus que causan el resfriado común (229E, OC43, NL63 y HKU1) pero es similar al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo zoonótico (SARS-CoV) de 2002 (SARS) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-Co) de 2012 (MERS). ⁴

La transmisión de éste virus es de persona a persona por medio de nanopartículas suspendidas en el aire por medio de secreciones infectadas como saliva y secreciones respiratorias ya sea por contacto directo o indirecto (al toser, estornudar o hablar) particularmente al quedar suspendidas en el aire en espacios con poca ventilación. El virus se conoce con más estabilidad en plástico y acero inoxidable hasta 72 horas, en comparación con otras superficies como cobre (4 horas).⁵ El periodo de incubación estimado es hasta de 14 días desde el tiempo de exposición, con una media de 4 a 5 días.⁶

Inicialmente puede presentarse de manera asintomática comprendiendo los días de incubación y posterior desarrollar sintomatología clínica que varía desde una infección asintomática hasta la muerte. Los síntomas más prevalentes reportados en un estudio en Estados Unidos que comprendió a 370 000 casos confirmados fueron fiebre, tos, disnea, cefalea y mialgias.⁷ Se han agregado otras sintomatologías de formas atípicas y otras más características de las nuevas variantes.

LA OMS clasifica la enfermedad en 4 grados; leve, moderada, severa y crítica.

La enfermedad leve se caracteriza por la ausencia de hipoxia, los síntomas más comunes en éste grado son fiebre, tos, fatiga, anorexia, ageusia, disnea y mialgias. También se puede presentar con síntomas gastrointestinales. La enfermedad moderada se presenta con datos clínicos de neumonía y con niveles de oxígeno en sangre (SpO_2) $>90\%$ a medio ambiente, así como el requerimiento de oxígeno suplementario a dosis bajas.

La enfermedad severa se presenta con datos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea y respiración profunda) más 1 de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria severa, $SpO_2 <90\%$ en aire ambiente o Cianosis central.

La enfermedad crítica se desarrolla ante la presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) demostrada por una relación de presión parcial arterial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) o infiltrados pulmonares bilaterales $> 50\%$, sepsis, shock séptico o alguna complicación asociada a tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome coronario agudo, evento vascular cerebral agudo o crisis convulsivas.

Aunque se conoce que la mayoría de los sujetos con COVID-19 no desarrollan síntomas o solo tienen manifestaciones leves de la enfermedad el 14% desarrolla enfermedad grave que requiere hospitalización y el 5% requiere atención en cuidados intensivos.⁸

El síndrome de dificultad respiratoria (SDRA), la sépsis, el choque séptico, la falla multiorgánica y la nueva aparición de eventos protrombóticos como Infarto Agudo al Miocardio, Tromboembolismo Pulmonar y Trombosis Venosa Profunda son las principales complicaciones y causa de muerte de ésta nueva enfermedad.

Al continuar con el estudio del Virus se demostró que la manera de inoculación hacia la célula para desarrollar la enfermedad, es mediante la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), por lo que se inició la asociación entre el virus y la presencia de hipertensión arterial. Una de las publicaciones que evaluó los factores de riesgo para enfermedad grave, encontró una prevalencia de diabetes del 20% e hipertensión arterial del 30%.⁹ Así con el tiempo se determinó con nuevos estudios que las personas más gravemente afectadas eran aquellas con comorbilidades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y neoplasias.

El SARS-CoV-2 es un virus con envoltura, conformado por la presencia de proteínas no estructurales y estructurales, de éstas últimas destacan 4 proteínas importantes:

- La Glicoproteína (S) o Espícula: Es una proteína transmembrana, su forma simula una corona radiada dá el nombre Coronavirus. Se requiere de dicha proteína para la entrada de las partículas del virión en la célula a través de la interacción con el huésped. Se considera capaz de producir la respuesta inmune del huésped. Es encargada de mediar la unión del receptor y fusionarse con la célula del huésped. Estudios demostraron que la proteína espiga del coronavirus era responsable del brote por SARS y se estableció cómo posible punto diana para la inmunidad protectora. ¹⁰
- La proteína (M) o de membrana se proyecta en la superficie de la envoltura y juega un papel importante en el ensamblaje del virus. Es la proteína mas abundante en el virión y actúa como ensamblaje.
- La proteína (N) de la nucleocápside se considera multipropósito y se asocia con el genoma ARN regulando su síntesis y posiblemente replicación viral.
- La proteína (E) presente en la patogénesis, ensamblaje y liberación del virus y está relacionada con la virulencia.

La patogénesis del SARS-CoV-2 se presenta debido a la inoculación del virus a la célula mediante el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) el cual se conoce presenta hasta 20 veces mas afinidad que el SARS-CoV. Ésta se encuentra presente en riñones, pulmones y corazón participando en la conversión de angiotensina I y II causando productos asociados a vasodilatación y otros procesos vasculares y pulmonares; considerándose que potencialmente sea parte de la fisiopatología del daño vascular asociado a cardiopatía y eventos protrombóticos asociados a la infección y la respuesta inflamatoria sistémica. ¹¹

Debido a la fisiopatología y la asociación de pacientes hospitalizados con alta incidencia de hipertensión arterial se iniciaron estudios en 2020 para valorar el nivel de riesgo de éstos pacientes en donde se demostró que la presencia de hipertensión arterial no confiere mayor riesgo de adquirir el virus comparando a los que no la presentan. Si bien, se cree que el padecer de hipertensión arterial si conlleva un riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y presentar una forma mas severa de la enfermedad.

En otro ámbito ya que conocemos el mecanismo de virulencia asociado a la enzima convertidora de angiotensina utilizada en el mecanismo de algunos fármacos para hipertensión, ocasionando sobreexpresión de la misma nos lleva a pensar que pudiera ser un factor de riesgo para aumentar la susceptibilidad del contagio, sin embargo otros estudios parecen indicar que podría disminuir el potencial de las complicaciones como el síndrome de dificultad respiratoria, miocarditis o daño renal agudo, pero hasta el momento no se había podido demostrar dicha hipótesis.¹² Posterior a esto se realizó un estudio multicéntrico, observacional retrospectivo de cohorte en donde se estudiaron pacientes hospitalizados con COVID-19 y se observó que la hipertensión era el factor de riesgo mas prevalente, se determinó que confiere mayor mortalidad por cualquier causa que los pacientes que no la presentaban y eran hospitalizados por COVID-19. El tratamiento con IECAs o ARAs comparados con otros antihipertensivos no alteró el desenlace de los pacientes.¹³

Se han realizado estudios para determinar los comórbidos asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en los cuales destacan la presencia de hipertensión y diabetes principalmente. Presentándose mayormente en mujeres de edad promedio de 56 años y con presentación severa de la enfermedad.¹⁴

En un metaanálisis se reportó la asociación de la presencia de hipertensión arterial y COVID-19 concluyendo con un aumento de riesgo de 4.05 (IC 95%: 3,4-4,74; $p < 0.001$) apoyando la presentación clínica de cuadro grave en pacientes que padecen hipertensión arterial.

Se reportó por la revista JAMA-Journal of the American Medical Association que en la población de Italia la hipertensión (49%) y las enfermedades cardiovasculares (21%) fueron los comórbidos más frecuentes, más que las neoplasias y las patologías pulmonares (4%), estratificando la cohorte con mayor mortalidad asociada a los pacientes hipetensos comparado con los que no la padecían (65% vs 40%, $p < 0.001$).

En cuanto a la diabetes como factor de riesgo asociado a COVID-19 se ha reportado una prevalencia en pacientes que presentan enfermedad grave con necesidad de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos o que fallecieron por COVID-19 de 7.5 % y 39.5% según Guan et al, 2019; Grasselli et al. 2020.

La Obesidad también se ha asociado a una forma más severa de la enfermedad, en un estudio en Nueva York se reportó que los pacientes con índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ presentó dos veces más riesgo de requerir cuidados intensivos en comparación con los de $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$.¹⁵

La Administración de Alimentos y medicamentos d elos EE. UU. (FDA por sus siglas en inglés) es la autoridad regulatoria que supervisa la seguridad, eficacia y calidad de las vacunas que se utilizan en los Estados Unidos. Las vacunas se administran para prevenir las enfermedades infecciosas y funcionan imitando el sistema inmunológico para desarrollar defensas contra los organismos sin causar la enfermedad. El 23 de agosto del 2021 la FDA anunció la primera aprobación de una vacuna contra COVID-19, la vacuna Pfizer-BioNtech.

Las vacunas juegan un rol muy importante en la impunidad de la población, prevención de la enfermedad severa y reducción de la crisis de salud. En respuesta, los esfuerzos por desarrollar vacunas contra SARS-CoV-2 dieron paso a ensayos clínicos durante el 2020, donde 48 vacunas se encuentran en evaluación clínica y 11 de las cuales se han evaluado en fase 3. ¹⁶

Poco después de determinar la secuencia genética de SARS-CoV 2 en Enero del 2020, se desarrolló la vacuna que expresa (mRNA-1273); Moderna por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. Demostrando su seguridad y eficacia en Julio del 2020 posterior a lanzar el estudio (COVE) “The coronavirus efficacy” estudio de fase 3. ¹⁷

ChAdOz1 nCoV-19 (AZD1222) se desarrolló por la Universidad de Oxford y consiste en la replicación del vector de adenovirus del chimpancé que contiene el gen del antígeno glicoproteico de superficie estructural del SARS-CoV-2 (proteína de espiga). ¹⁸

En un estudio controlado aleatorizado se demostró que el uso de dos dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech mRNA tiene 95% de efectividad contra síntomas y estudios confirmatorios contra Covid-19 al menos 7 días posteriores a la segunda dosis de aplicación en mayores de 16 años sin haber cursado con infección previa por SARS-CoV-2. Tras la administración de la vacuna BNT162b2 de urgencia en Israel, se documentó en abril del 2021 que el 61% de la población contaba con al menos 1 dosis de vacuna, proporción mayor de cualquier otro país en el mundo. ¹⁹

Al día de hoy las vacunas contra COVID-19 autorizadas para uso de emergencia y aprobadas por la FDA son Pfizer-BioNtech, Spikevax y Moderna, Janssen (Johnson & Johnson) en Estados Unidos. En México las vacunas aprobadas por el Gobierno de Salud corresponden a BNT162B2 Pfizer/BioNtec, GAM-COVID-VAC (Sputnik V), Spikevax de Moderna Inc,

Cansino Biologics, AstraZeneca, Janssen (Johnson & Johnson) y SINOVAC. Cada una con diferentes mecanismos de acción debido a su diferente composición ya sea ADN, ARN, vacuna inactivada de células VERO o vector de adenovirus.

Las vacunas han demostrado ser altamente eficaces en prevención de síntomas de la enfermedad demostrado por ensayos clínicos y evidencia en mundo real. La efectividad de 1 dosis de vacuna (BNT162b2) fue notablemente menor en personas con la variante delta que las personas con la variante alpha.²⁰

La tasa de infección basada en la población y la utilización sanitaria relacionada ayudan a determinar la estimación de la eficacia de la vacuna contra el Covid-19 y las enfermedades evitadas, especialmente desde que la variante B.1.617.2 (delta) comenzó a circular en Junio de 2021.²¹ En diciembre 2020 se inició la campaña de vacunación contra COVID-19 en México presentando una población de 0.01% de vacunados. Dicha cifra ascendió al 67% para junio de 2022. Alrededor de un 61% de la población había recibido las dosis recomendadas para la inmunización. México se posicionó como el segundo lugar en dosis administradas en América Latina y el Caribe.

MATERIALES Y MÉTODOS

Taxonomía y clasificación de la investigación

Estudio ambispectivo, longitudinal y descriptivo realizado en el periodo comprendido de 1 de septiembre del 2021 a 31 de mayo del 2022.

Población de estudio y tamaño de muestra

Pacientes hospitalizados en el Hospital General del Estado “Ernesto Ramos Bours” en área COVID que cuenten con esquema de vacunación completo (2 dosis de Vacunas establecidas) y que presenten infección por COVID-19. El tamaño de la muestra dependió del número de pacientes hospitalizados en las fechas comprendidas del día 1 de septiembre del 2021 hasta el día 30 de mayo del 2022 y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de Inclusión

- Pacientes con dos dosis de vacunación contra COVID-19 (Moderna, Astrazeneca, Cansino, Sinovac o Pfizer)
- Que requieran hospitalización por presencia de infección por COVID-19 moderada o asociada a complicaciones.
- Enfermedad demostrada por PCR o Antígeno contra SARS COV-2 Positivo.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que hayan solicitado alta voluntaria del hospital
- Pacientes que hayan sido trasladados a otra institución
- Pacientes que no cuenten con 2 dosis de Vacunación contra COVID-19

- Pacientes con PCR o Antígeno nasal contra SARS CoV-2 negativo

Recursos empleados para la investigación

- Computadora institucional
- Internet
- Lap-top personal

Procedimiento para la obtención de resultados

Previa autorización del comité de investigación se procedió a solicitar al servicio de Informática de la institución la base de datos del programa “TCA software solutions Assist” el listado de expedientes de los pacientes que fueron hospitalizados en las fechas comprendidas del estudio con diagnósticos caso sospechoso o confirmado de COVID-19. Se utilizó una computadora de la institución con la presencia del programa Assist para realizar la búsqueda de información necesaria por medio del expediente electrónico para realizar el llenado de base de datos en hoja de Excel. No se requirió consentimiento informado de los pacientes o familiares. El análisis de datos se realizó mediante IBM SPSS V.24.

Categorización de variables estadísticas

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Independiente	Número de años desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa Continua Nominal	Años
Sexo	Independiente	Características biológicas y fisiológicas que distingue al hombre de la mujer.	Cualitativa Nominal	1-Masculino 2-Femenino
Comórbidos	Dicotomica / Independiente	Enfermedades adquiridas no curables que tienden a ser progresivamente degenerativas	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa	Elevación de la tensión arterial >140/90 mmHg sostenida o en más de 2 ocasiones y que requiera tratamiento farmacológico.	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Enfermedad crónica caracterizada por la elevación de glucosa sérica y presencia de resistencia a la insulina con producción baja o nula de insulina por el páncreas.	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Obesidad	Cualitativa	Acúmulo excesivo de grasa corporal medido por IMC>24	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Neumopatía	Cualitativa	Enfermedad pulmonar preexistente con daño pulmonar y que requiera tratamiento médico.	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Cardiopatía	Cualitativa	Enfermedad crónica y progresiva del músculo cardíaco. Engloba todas las enfermedades propias del corazón.	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Otros	Cualitativa	Enfermedad preexistente de cualquier índole que no sean las mencionadas Ej: Parkinson, Hiperplasia prostática benigna.	Nominal	1-Presente 2-Ausente
Tipo de Vacuna	Cualitativa	Preparación biológica destinada a generar inmunidad adquirida contra enfermedad vs Coronavirus	Ordinal	0-Desconoce 1-Astrazeneca 2-Pfizer 3-Moderna 4-Cansino 5-Sinovac
Ventilación Mecánica	Dependiente	Requerimiento de intubación orotraqueal por criterios de insuficiencia respiratoria	Cualitativa dicotómica	1-Si 2- No

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Días de Estancia Hospitalaria	Dependiente	Número de días de hospitalización desde ingreso hasta egreso	Cuantitativa Nominal / continua	Numérica
Desenlace	Cualitativa	Tipo de egreso hospitalario vivo o muerto	Nominal	1-Presente 2-Ausente

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud publicado el día 3 de febrero de 1983, se considera una investigación sin riesgo como lo cita el Capítulo 1º, Artículo 17, fracción II: investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio, entre los que consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

Para la realización de ésta investigación no se requirió de consentimiento informado ya que el Artículo 23 cita: “En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión de ética por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.”

Esta investigación fue acreditada por el comité de ética para la investigación de la institución que se realizó, constandingo que no representa riesgo ni se contraponen aspectos éticos para su

realización por tratarse de un estudio descriptivo; la información obtenida del expediente clínico fue manejada de manera confidencial.

RESULTADOS

ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES EVALUADOS

Se trabajó con una muestra de 101 pacientes cuyo promedio de edad fue de 67.41 años (Ds=15.34). Los valores de edad fluctuaron entre los 24 y los 93 años por lo que se presenta una muestra muy variable. Sin embargo, la principal cantidad de pacientes se encontró entre el rango de 60 a 80 años (figura 1). En lo que respecta al sexo, se presentó una mayor cantidad de pacientes masculinos que femeninos siendo 68 hombres y 33 mujeres. Esto representa en proporción 67.3% vs 32.7% respectivamente (figura 2).

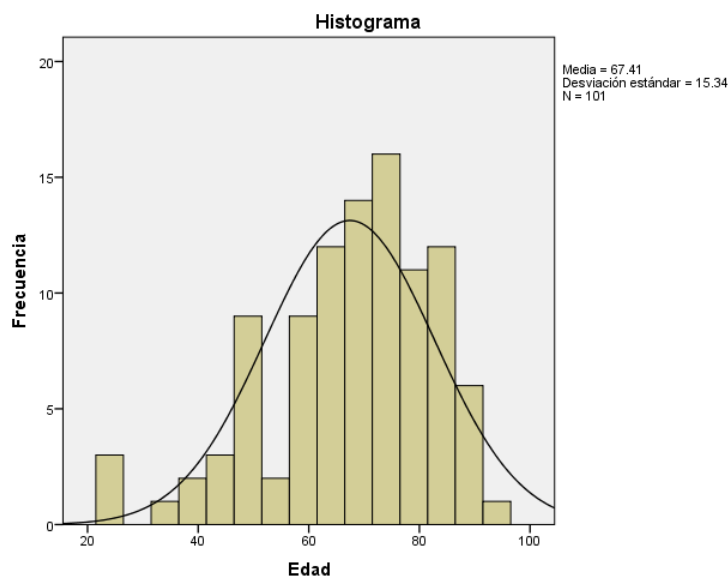


Figura 1. Histograma de distribución de rangos de edad en los pacientes evaluados

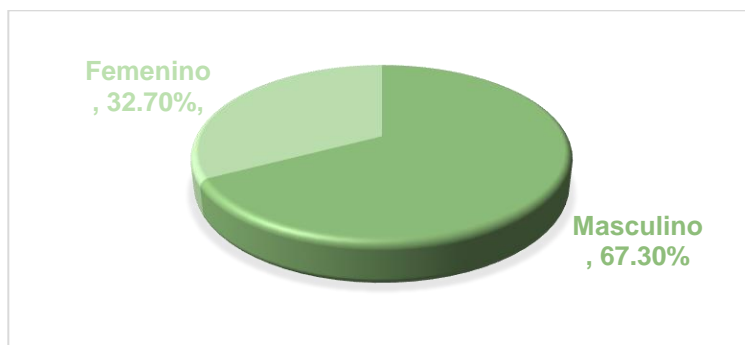


Figura 2. Frecuencia de proporción de género de los pacientes evaluados. Los pacientes masculinos representaron 67.3% vs 32.7% de pacientes femeninos.

FACTORES DE RIESGO EN LOS PACIENTES EVALUADOS

Una característica particular de los pacientes es que 85.1% de estos presentaban factores de riesgo. Esto representa 86 casos comparado con 15 pacientes cuyos factores no se encontraban presentes. Entre los factores documentados se tienen: hipertensión, diabetes, obesidad, neumopatía y cardiopatías entre otros. La hipertensión y la presencia de diabetes fueron los factores de riesgo que se presentaron con mayor frecuencia; siendo 71% y 37.6% de los casos respectivamente. Por otro lado, la obesidad y la presencia de cardiopatía fueron los factores que se presentaron con menor frecuencia representando cada uno alrededor del 5% de los casos (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de frecuencias para los factores de riesgo presentes en los pacientes

Hipertensión				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	29	28.7	28.7	28.7
Presente	72	71.3	71.3	100.0
Total	101	100.0	100.0	
Diabetes				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	63	62.4	62.4	62.4
Presente	38	37.6	37.6	100.0
Total	101	100.0	100.0	
Obesidad				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	96	95.0	95.0	95.0
Presente	5	5.0	5.0	100.0
Total	101	100.0	100.0	
Neumopatía				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	86	85.1	85.1	85.1
Presente	15	14.9	14.9	100.0
Total	101	100.0	100.0	
Cardiopatía				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	95	94.1	94.1	94.1
Presente	6	5.9	5.9	100.0
Total	101	100.0	100.0	

Otros				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	67	66.3	66.3	66.3
Presente	34	33.7	33.7	100.0
Total	101	100.0	100.0	

PROPORCIÓN DE CASOS DE REQUERIMIENTO DE VENTILACIÓN Y FALLECIMIENTOS ENTRE LOS DISTINTOS TIPOS DE VACUNA DE LOS PACIENTES

La tabla 2 muestra los datos cruzados de cada una de las vacunas presentes y la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica. Además, se presentan los desenlaces de pacientes donde las categorías se representan por mejoría o defunciones. Para este análisis se presentan los resultados de 66 pacientes puesto que de los 101 que se evaluaron, una proporción de estos no conoce el tipo de vacuna que le fue aplicada. Para establecer si existe una relación, diferenciación de proporciones o dependencia entre la ocurrencia de necesidad de ventilación o defunciones con el tipo de vacuna aplicada, se llevó a cabo una prueba de X^2 con corrección para muestras pequeñas. Sin embargo, los datos no sugieren una asociación o diferenciación (tabla 2). Este resultado es con relación a esta proporción de 66 casos y considerando que 49 pacientes fueron vacunados con AstraZeneca, podemos sugerir que es necesario una evaluación con más casos de ocurrencias de las otras vacunas para poder establecer si la diferenciación de casos es probable o no.

Tabla 2. Análisis cruzado del tipo de vacuna recibida y los casos de requerimiento de ventilación y desenlace de los pacientes

		Requerimiento de Ventilación		Total	Desenlace del paciente		Total
		Sí	No		Mejoría	Defunción	
Tipo vacuna	AstraZeneca	30	19	49	19	30	49
	Pfizer	6	5	11	6	5	11
	Moderna	1	0	1	0	1	1
	Cansino	2	0	2	0	2	2
	Sinovac	2	1	3	0	3	3
	Total	41	25	66	25	41	66

Tabla 3. Prueba de Chi cuadrada entre las variables tipo de vacuna con la necesidad de ventilación y tipo de vacuna con el desenlace del paciente

<i>Variables de prueba</i>	<i>X²</i>	<i>Sig 4 gl</i>
<i>Tipo Vacuna / Necesidad de ventilación mecánica</i>	2.141	0.710
<i>Tipo Vacuna / Desenlace</i>	4.97	0.290

COMORBILIDADES Y DESENLACE DE LOS PACIENTES

La tabla 4 muestra los datos cruzados de cada uno de los factores de riesgo presentes y el desenlace de los pacientes. Para establecer si existe una relación, diferenciación de proporciones o dependencia entre la ocurrencia de factores de riesgo y defunciones se llevó a cabo una prueba de X^2 con corrección para muestras pequeñas. Sin embargo, los datos no sugieren una asociación o diferenciación en ninguno de los casos (tabla 5).

Tabla 4. Tablas cruzadas para cada tipo de comorbilidad presente en los pacientes y el desenlace observado

Hipertensión				
		Desenlace		
		Mejoría	Defunción	Total
Hipertensión	Ausente	13	16	29
	Presente	25	47	72
Total		38	63	101

Diabetes				
		Desenlace		
		Mejoría	Defunción	Total
Diabetes	Ausente	25	38	63
	Presente	13	25	38
Total		38	63	101

Obesidad				
		Desenlace		
		Mejoría	Defunción	Total
Obesidad	Ausente	35	61	96
	Presente	3	2	5
Total		38	63	101

Neumopatía				
		Desenlace		
		Mejoría	Defunción	Total
Neumopatía	Ausente	31	55	86
	Presente	7	8	15
Total		38	63	101

Cardiopatía				
		Desenlace		
		Mejoría	Defunción	Total
Cardiopatía	Ausente	35	60	95
	Presente	3	3	6
Total		38	63	101

Tabla 5. Prueba de Chi cuadrada entre las variables tipo de vacuna con la necesidad de ventilación y tipo de vacuna con el desenlace del paciente

<i>Comorbilidad</i>	X^2	p	p según prueba <i>F de Fisher</i>
<i>Hipertensión</i>	0.900	0.34	0.37
<i>Diabetes</i>	0.302	0.58	0.67
<i>Obesidad</i>	0.289	0.28	0.36
<i>Neumopatía</i>	0.614	0.43	0.56
<i>Cardiopatía</i>	0.416	0.51	0.67

DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA Y TIPO DE VACUNA

Para establecer diferencias entre el tipo de vacuna y la cantidad de días de estancia hospitalaria, se presenta un análisis no paramétrico de datos. Las pruebas de este procedimiento son la alternativa no paramétrica al ANOVA de Fisher. Para esto, se realizó una prueba H de Kruskal–Wallis. Este tipo de análisis es similar al ANOVA de un factor y trata de contrastar si más de dos muestras aleatorias han sido extraídas de la misma población o de poblaciones distintas. La tabla 6 muestra los estadísticos descriptivos para los días de estancia hospitalaria según el tipo de vacuna que tenían aplicada los pacientes. Se observa que el valor promedio entre los pacientes con AstraZeneca es similar al de los pacientes con vacuna Pfizer. Sin embargo, la dispersión de los días de estancia es mayor en los pacientes con vacuna AstraZeneca pues varía entre 0 a 50 días comparado con 1 a 28 días de los pacientes con Pfizer. La prueba K-W muestra que no existe una diferenciación entre los 4 grupos conformados por las cuatro principales vacunas ($p=0.06$). No obstante, considerando el nivel de significancia y la diferenciación entre pacientes de AstraZeneca vs pacientes con vacuna Pfizer, sugieren que las diferencias considerables podrían darse entre estos casos a pesar de tener una media de días similar (figura 3).

Tabla 6. Estadísticos descriptivos para los días de estancia hospitalaria según el tipo de vacuna presente.

	N	Media de días de estancia	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
AstraZeneca	49	13.35	11.045	1.578	10.17	16.52	0	50
Pfizer	11	13.91	9.586	2.890	7.47	20.35	1	28
Cansino	2	3.00	2.828	2.000	-22.41	28.41	1	5
Sinovac	3	2.33	1.528	.882	-1.46	6.13	1	4
Total	65	12.62	10.704	1.328	9.96	15.27	0	50

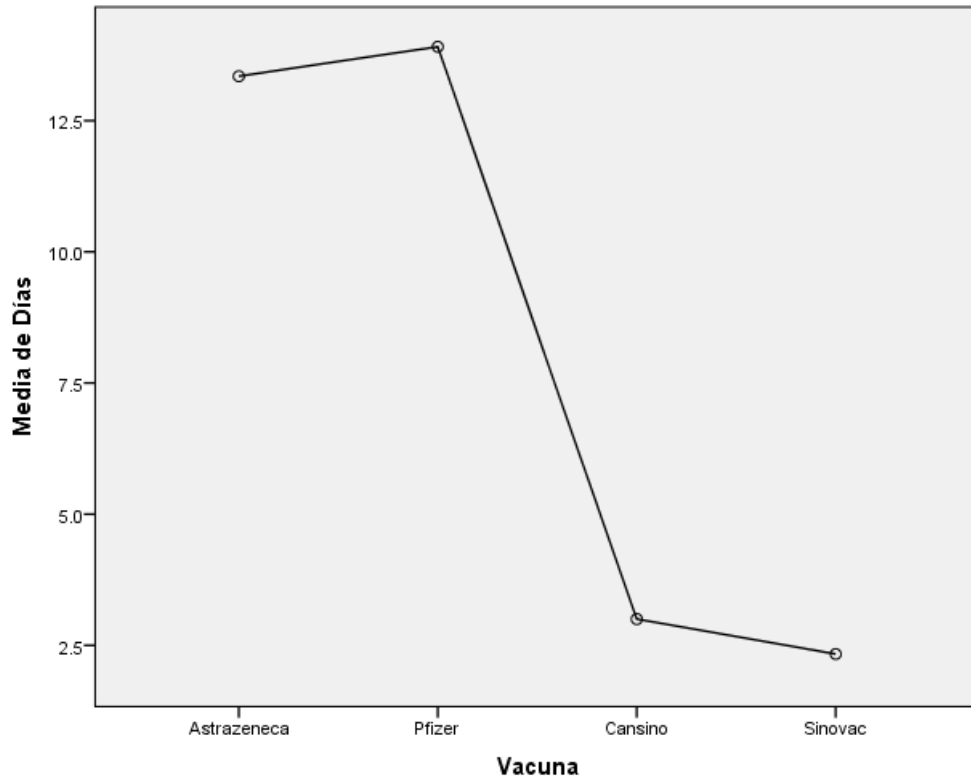


Figura 3. Gráfico de medias de días de estancia hospitalaria según el tipo de vacuna de cada paciente

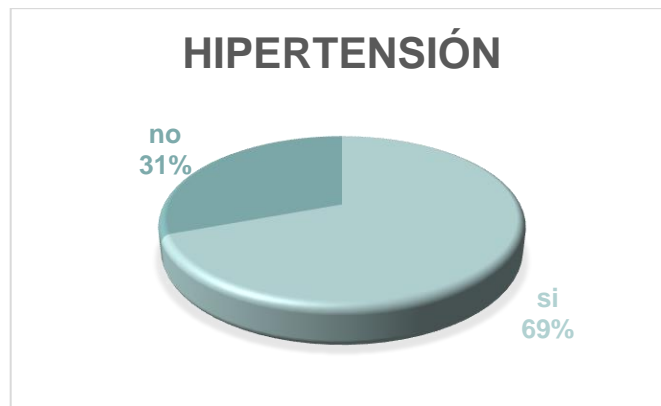


Figura 4. Frecuencia de proporción de hipertensión arterial de los pacientes evaluados. 69% si la presentaron, 31% no la presentaron.

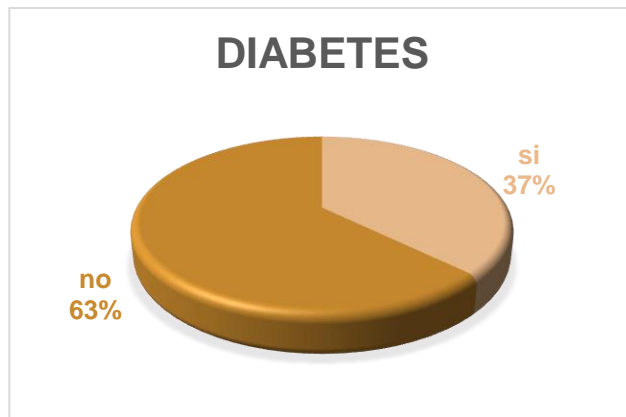


Figura 5. Frecuencia de proporción de Diabetes Mellitus de los pacientes evaluados. 37% si la presentaron, 63% no la presentaron.



Figura 6. Frecuencia de proporción de Obesidad de los pacientes evaluados. 5% si la presentaron, 95% no la presentaron.

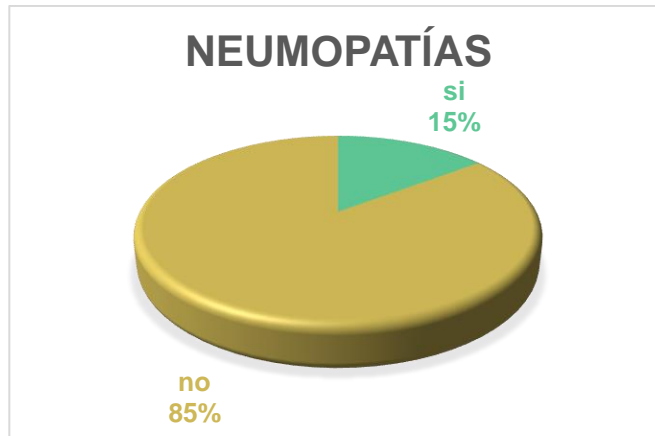


Figura 7. Frecuencia de proporción de Neumopatías de los pacientes evaluados. 15% si la presentaron, 85% no la presentaron.



Figura 8. Frecuencia de proporción de Cardiopatías de los pacientes evaluados. 6 % si las presentaron, 94 % no las presentaron.

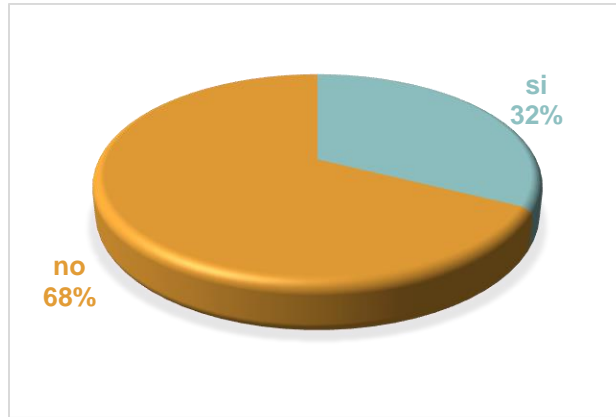


Figura 9. Frecuencia de proporción de Otros comórbidos de los pacientes evaluados. 32% si los presentaron, 68% no los presentaron.

DISCUSIÓN

Hoy en día según la Organización Mundial de la Salud se cuenta con 544, 324, 069 casos confirmados y 6, 332, 963 muertes a causa de el Coronavirus a nivel global, de los cuales en México 5, 986, 017 son casos son confirmados y 325, 638 fallecidos. En Sonora se han reportado 99,800 casos y 7, 202 muertes según el Gobierno de Sonora.

En este estudio realizado en el Hospital General de Sonora se recolectaron 101 pacientes con esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2 que requirieron ingreso hospitalario por la presencia de infección por COVID-19 definida como enfermedad moderada o severa; se reportaron mayoritariamente del sexo masculino con un porcentaje de 67.3% en comparación con el sexo femenino 32.7%. La edad media fue de 67.41 años con una desviación estándar de 15.34 y un intervalo que va desde los 24 años hasta los 93 años.

En relación con los factores de riesgo estudiados, de acuerdo a la Secretaría de Salud en la población general de Sonora la Hipertensión Arterial Sistémica es el factor de riesgo más prevalente en nuestro medio seguido de la Obesidad y la Diabetes Mellitus. En nuestra población estudiada como era de esperarse se presentó como principal factor de riesgo la

Hipertensión Arterial sistémica en un 71% seguido de la Diabetes Mellitus en un 37.6% y posteriormente las Neumopatías con un 14.9%, la obesidad fue muy poco frecuente con un 5% ya que considero hubo un sesgo en la detección de la misma por ausencia de notificación de ésta en las notas médicas, ya que los pacientes que la presentaban estaban asociados a la presencia de obesidad mórbida solamente. Con la premisa que México ocupa el 5to lugar a nivel mundial con Obesidad y Sonora primer lugar a nivel nacional; apoya la postura que probablemente la mayoría de los pacientes si presentaba obesidad; sin embargo, no fue plasmada en las notas médicas.

Al relacionar los factores de riesgo con la necesidad de ventilación mecánica y el desenlace no se encontró asociación significativa con ningún factor de riesgo; es decir la presencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus u obesidad no son factores predisponentes que aumenten la mortalidad o el riesgo de requerir ventilación mecánica reportándose con un valor de X^2 estadísticamente no significativo. En cuanto a la hipertensión arterial sistémica a pesar que la mayoría de la población presentó éste factor de riesgo, de los que no lo presentaban también tuvieron alta necesidad de ventilación mecánica y un desenlace fatal asociado a la muerte. Por ésta razón no podemos asociarlo a un peor desenlace. Este resultado se debe de tomar con reserva ya que la muestra de población fue extremadamente pequeña para tomar estas cifras como absolutas, en especial el factor de riesgo asociado a obesidad ya que como mencionamos previamente contamos con sesgo de reporte en el expediente clínico.

Los estudios que evalúan los factores de riesgo a una mala evolución de la enfermedad por COVID-19 no realizan ajustes de variables como es el caso de la edad, ya que sabemos que a mayor edad mayor mortalidad, por lo que se requieren estudios con análisis multivariados.

En cuanto al tipo de vacunación que presentaron los pacientes la Vacuna con mayor prevalencia fue Astrazeneca en un 47% con un total de 50 personas. La segunda vacuna con mayor número de pacientes fue Pfizer con un total de 11 pacientes correspondiendo al 10.3%. Un 33% de los pacientes desconoció el tipo de vacuna que se le fué administrada, lo que nos lleva a una reducción de la muestra por falta de ésta información. Del total de los pacientes vacunados 71 pacientes conocían el tipo de vacuna administrada; éstos fueron los que se tomaron en cuenta para realizar la asociación entre el tipo de vacuna con los factores de riesgo y el desenlace de los pacientes. En cuanto al tipo de vacuna asociada al requerimiento de ventilación mecánica se reportó de un total de 50 pacientes con Vacuna Astrazeneca, 30 pacientes (60%) requirieron ventilación mecánica y 30 pacientes (60%) fallecieron, si bien fueron más del 50% al realizar la asociación con el desenlace (Mejoría o Muerte) el resultado de chi cuadrada (X^2) no fue significativa para apoyar que hay una asociación de la vacuna con aumento del riesgo de requerir ventilación mecánica o mayor mortalidad reportada por la prueba Kruskal-Wallis $p=0.06$.

Si bien al asociar el tipo de vacuna con el número de días de estancia hospitalaria los pacientes que fueron vacunados con AstraZeneca presentaron mayor días de estancia hospitalaria con 50 días en total y una media de 13.35 días, en comparación con los que fueron vacunados con Pfizer presentaron un máximo de 28 días de estancia hospitalaria con una media de 13.91 días; a pesar de presentar la misma media de días de estancia hospitalaria, podemos inferir un mayor riesgo asociado a infecciones nosocomiales por larga estancia hospitalaria en los pacientes vacunados con AstraZeneca; sin embargo en este estudio no fue demostrado con significancia estadística. En cuanto al resto de los tipos de vacunas asociados a los días de estancia hospitalaria tampoco hubo una asociación estadística

debido a que la muestra de éstos grupos fue extremadamente pequeña. Se requiere realizar un estudio multicéntrico para contar con una mayor muestra de pacientes vacunados y hospitalizados debido a COVID-19; así como contar con una muestra mas homogénea en cuanto al número de pacientes y los distintos tipos de vacunas.

CONCLUSIONES

La población de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital General del Estado de Sonora por infección por SARS-CoV-2 que contaban con esquema de vacunación completo fue predominantemente del sexo masculino.

La edad media de los pacientes fue de 67 años con un rango de 24 a 93 años.

No se encontró asociación entre factores de riesgo hipertensión arterial, diabetes mellitus u obesidad a mayor mortalidad o riesgo de requerir ventilación mecánica.

No se encontró asociación entre algún tipo de vacuna en particular a peor desenlace hospitalario como la muerte.

No fue posible hacer correlación entre vacunas debido al tamaño de la muestra al dividir los pacientes entre tipos de vacunación.

LITERATURA CITADA

1. (Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Chan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. 2020. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 382:727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.)
2. (Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 Novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.)
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395 (10229):1054-62. doi: 10.1016/20140-6736(20)30566-3.
4. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular Disease. Circulation Internet. 2020;2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32200663>
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020 Apr 16; 382(16): 1564-7
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 Treatment Guidelines. National Institutes of Health.

7. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KM, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22 May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69.
8. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (Corresponding author tapping Zhang) Vital surveillances: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China 2020. *China CDC Wkly.* 2020;2(8):113.122.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors of mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wujan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
10. (Baden L, Sahly E, Essink B, Kotloff K. Et al Efficacy and Safety og the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416. doi: 10.1056/NEJMoa20355389.)
11. Ana Luisa Alves Cunha, MD, Ph D.f. 1, 1, Armin A Quispe Cornejo, MD, Ph. F.f, Adrián Ávila Hilari, MD Adolfo Vladivia Cayoja, MD Juan Manuel Chino Mendoza, MD, Oscar Vera Carrasco. Breve Hisotria y Fisiopatología del COVID-19. *Rebista Cuadernos.* 2020.
12. Camafort, M. (15 de diciembre de 2020). *Clinic Barcelona hospital universitario.* Recuperado el 03 de 02 de 2021, de *Clinic Barcelona hospital universitario:*

<https://www.clinicbarcelona.org/noticias/temer-hipertension-aumenta-el-riesgo-de-muer-temor-coronavirus>

13. Rodilla, E, Saura A, Jiménez I. et al Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine* 2020, 9, 3136. DOI:10.3390/jcm9103136.

14. (N.d.). TheLancet.Com. Retrieved June 27, 2022, from [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)

15. Bhatraju, P., Ghassemieh, B., Nichols, M- et al (2020) Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

16. (Voysey M, Clemens S, Madhi S, Weckx L. Et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV.2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99–111. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

17. (Baden L. Sahly E. Essink B, Kotloff K. Et al Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416. doi: 10.1056/NEJMoa20355389.)

18. (Voysey M, Clemens S, Madhi S, Weckx L. Et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV.2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99–111. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

19. (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.)

20. (Lopez J., Adrews N, Gower C. Phil D et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385:585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891)

21. (L. Naleway A., Groom H, Crawford Phil, Salas B. Et al. Incidence of SARS-CoV-2 Infection, Emergency Department Visits, and Hospitalizations Because of COVID-19 Among Persons Aged ≥ 12 Years, by COVID-19 Vaccination Status — Oregon and Washington, July 4–September 25, 2021. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention*. November 19, 2021 / Vol. 70 / No. 46 (1608-1612).