



COMPARACION DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES VACUNADOS Y NO VACUNADOS PARA COVID 19 MAYORES DE 60 AÑOS ATENDIDOS EN MODULO RESPIRATORIO DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 47, SAN LUIS POTOSÍ by Joseline Ramírez Cortés is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

**“COMPARACION DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN
PACIENTES VACUNADOS Y NO VACUNADOS PARA COVID 19
MAYORES DE 60 AÑOS ATENDIDOS EN MODULO RESPIRATORIO DE
LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 47, SAN LUIS POTOSÍ”**

ALUMNO

JOSELINE RAMIREZ CORTES

DIRECTOR CLÍNICO

DR. GUILLERMO PORTILLO SANTOS
MÉDICO NO FAMILIAR EPIDEMIÓLOGO

DIRECTOR METODOLÓGICO

DRA. DORA MARÍA BECERRA LÓPEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

DR. JUAN PABLO CASTILLO PALENCIA
MÉDICO NO FAMILIAR EPIDEMIÓLOGO

FEBRERO 2022



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Familiar

**“COMPARACION DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES
VACUNADOS Y NO VACUNADOS PARA COVID 19 MAYORES DE 60 AÑOS
ATENDIDOS EN MODULO RESPIRATORIO DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR
No. 47, SAN LUIS POTOSÍ”**

PRESENTA

DRA. JOSELINE RAMIREZ CORTES

No de CVU del CONACYT: 1179044 Identificador de ORCID: 0000-0001-8427-5447

DIRECTOR CLÍNICO

DR. GUILLERMO PORTILLO SANTOS

Médico no familiar epidemiólogo adscrito a la UMF 47

No de CVU del CONACYT: 1182074 Identificador de ORCID: 0000-0003-2289-065X

DIRECTOR METODOLÓGICO

DRA. DORA MARÍA BECERRA LOPEZ

Medico Familiar, Profesora titular de la especialidad en medicina Familiar con sede en la
UMF No. 47, IMSS, SLP

No de CVU del CONACYT: 182562 Identificador de ORCID: 0000-0002-9662-8606

DIRECTOR ESTADISTICO

DR. JUAN PABLO CASTILLO PALENCIA

Médico no familiar epidemiólogo adscrito a la UMF 51

No de CVU del CONACYT: Identificador de ORCID:0000-0001-94749968

SINODALES

DRA. LORRAINE TERRAZAS RODRIGUEZ

Presidente

DR. FLORIBERTO GOMEZ GARDUÑO

Sinodal

DR. DRA JULIETA BERENICE BARBOSA
ROJAS

Sinodal

DRA MARIA DEL PILAR ARRENDO
CUELLAR

Sinodal suplente



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AUTORIZACIONES

DR. DANIEL ERNESTO NOYOLA CHEROITEL.

Secretario de Investigación y Postgrado de la Facultad de Medicina U.A.S.L.P.

DR. Carlos Vicente Rodríguez Pérez.

Encargado de la Coordinación Auxiliar Médica de Educación en Salud, I.M.S.S.

DRA. LORRAINE TERRAZAS RODRIGUEZ .

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Medicina Familiar
No. 47, I.M.S.S.

DRA. DORA MARÍA BECERRA LÓPEZ

Profesor Titular de la Residencia de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 47,
I.M.S.S.

DR. FLORIBERTO GOMEZ GARDUÑO

Profesor Adjunto de la Residencia de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No.
47, I.M.S.S

ÍNDICE

RESUMEN	I
LISTA DE CUADROS	III
LISTA DE FIGURAS	IV
ABREVIATURAS	V
DEDICATORIAS	VI
RECONOCIMIENTOS	VII
1. MARCO TEÓRICO	1
2. ANTECEDENTES	9
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
5. HIPÓTESIS	17
6.1 OBJETIVO GENERAL	17
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
7. MATERIAL Y MÉTODOS	18
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	18
7.2 LUGAR	19
7.3 PERIODO.....	19
7.4 UNIVERSO	19
7.5 POBLACIÓN DE ESTUDIO	19
7.6 MUESTRA.....	20
7.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	20
7.8 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	21
7.9 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	24
7.10 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	25
7.11 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
9. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	28
11. RESULTADOS	29
12. DISCUSION	33
13. CONCLUSIONES	36
14. SUGERENCIAS	36
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

RESUMEN

COMPARACION DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES VACUNADOS Y NO VACUNADOS PARA COVID 19 MAYORES DE 60 AÑOS ATENDIDOS EN MODULO RESPIRATORIO DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 47, SAN LUIS POTOSÍ.

Ramírez Cortés J¹, Becerra López DM², Portillo Santos Guillermo³, Castillo Palencia JP⁴

¹Médico Residente de la especialidad en Medicina Familiar, UMF #47 de San Luis Potosí, ²Profesora titular de la especialidad en Medicina Familiar sede UMF No. 47, Maestría en Ciencias de la educación, ³Médico epidemiólogo adscrito a la UMF No. 47, ⁴Médico epidemiólogo adscrito a la UMF No. 51,

INTRODUCCIÓN: La actual pandemia, ocasionada por el virus COVID 19, ha modificado drásticamente la realidad en la que vivimos, trayendo consigo repercusiones económicas, biopsicosociales y principalmente en el sistema de salud, esto, ante el desconocimiento inicial de toparnos con una nueva patología. Al ser la prevención la herramienta más útil para hacer frente a esta situación, el contar con una vacuna eficaz y segura se convirtió en una esperanza de control de esta pandemia. En la actualidad, existen cerca de 8 vacunas validadas, todas con eficacia para prevenir formas graves de la enfermedad, sin embargo, la aparición de variantes virales, merma en las medidas sanitarias por sensación falsa de seguridad al iniciarse la vacunación, el rezago y difícil acceso a los esquemas completos, crea un sesgo en la efectividad de dichos biológicos, por lo cual se requiere de información sobre la positividad y mortalidad de la enfermedad, en diferentes grupos poblacionales ya vacunados así como características de comportamiento de esta.

OBJETIVO: Determinar la gravedad de la enfermedad en pacientes vacunados y no vacunados para COVID 19 atendidos en modulo respiratorio de la Unidad De Medicina Familiar No. 47, Del Instituto Mexicano Del Seguro Social San Luis Potosí.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizará un estudio observacional descriptivo, de tipo asociación cruzada, retrospectivo, incluyendo a los pacientes que acudieron a consulta en modulo respiratorio a la unidad de medicina familiar No.47 de San Luis Potosí, con diagnóstico de COVID-19. La muestra se determinó tomando en cuenta un nivel de confianza al 95%, poder de 80%, $p_1=0.2$ y $p_2=0.1$ con una hipótesis a dos colas (N=90 individuos en cada grupo). Se buscará el antecedente de vacunación y se conformará un grupo de casos (pacientes con antecedentes de vacunación) y un grupo control (sin antecedentes de vacunación). Se reconstruirá el historial en ambos

grupos, para determinar la evolución de cada grupo definiendo si se tuvo la necesidad de enviar a hospitalización, si hubo alguna complicación o si el paciente falleció. Para determinar el impacto de la vacunación se determinará el riesgo relativo con un IC95%. La presente investigación considera los aspectos éticos señalados en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y el informe de Belmont. De acuerdo con el Reglamento de La Ley General de Salud en materia de investigación el protocolo de clasifica con riesgo mínimo. Se mantendrá estricta confidencialidad y el anonimato de los participantes.

RECURSOS, INFRAESTRUCTURA y FACTIBILIDAD: El presente estudio será parte de la tesis que para obtener el título de especialista en medicina familiar presenta la Dra. Joseline Ramírez Cortes. Se cuenta con los recursos para el desarrollo de la misma, ya que diariamente acuden aproximadamente de 50 a 60 pacientes a modulo respiratorio de la UMF NO. 47. Así como la experiencia clínica y epidemiológica de los C. Dr. Guillermo Portillo y Dr. Juan Pablo Castillo, y la C. Dra. Dora Maria Becerra López como coordinadora de educación en investigación. **TIEMPO A DESARROLLARSE:** Dos meses a partir de la obtención de registro por los comités de ética e investigación. **EXPERIENCIA DE GRUPO:** Los asesores cuentan con la experiencia necesaria para la realización y publicación de estudios de investigación y presentación en foros y congresos de investigación educativa. **TIEMPO DE REALIZACIÓN DEL PROYECTO:** Se establece un periodo de dos meses. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** De los hallazgos derivados de este estudio podemos concluir que las comorbilidades más frecuentemente identificadas en pacientes con infección por COVID-19 individuos mayores de 60 años son la hipertensión arterial seguida de la diabetes tipo 2. El antecedente de vacunación disminuyó la frecuencia de hospitalización en un 25.8% con respecto a la población no vacunada. El antecedente de vacunación disminuyó la frecuencia de defunción en un 13.5% con respecto a la población no vacunada. El antecedente de vacunación representó un factor protector tanto para hospitalización como para defunción, el primero con un RR de 1.39 (IC95% 0.10 – 0.5) y el segundo con un RR de 0.143 (0.03 – 0.61).

LISTA DE CUADROS

TABLA 1	Página 29
TABLA 2	Página 30
TABLA 3	Página 32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1

Página 31

Figura 2

Página 32

ABREVIATURAS

“ARNm – ACIDO RIBONUCLEICO MENSAJERO

“CEPI – COALICIÓN PARA LA PROMOCIÓN DE INNOVACIONES EN PRO DE LA PREPARACION DE EPIDEMIAS”

“COVID 19 – CORONA VIRUS DISSEASE 19”

DOF – DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION

ECA - ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS

EPOC - ENFERMEDAD PULMONAR INFLAMATORIA CRÓNICA

OMS – ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

“SARSCoV-2 - SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2”

“SDRA - SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA “

SIDA – SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

SPR - SARAMPION RUBEOLA PAROTIDITIS

UCI - UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMF – UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

VIH – VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA “

DEDICATORIAS

Cada logro, y este en especial, se lo dedico a mí familia que, de forma incondicional siempre está a mi lado, ante cualquiera de mis decisiones.

A mis amigos, por permitirme aprender más de la vida a su lado.

A mis profesores, por su paciencia y dedicación.

Por último, dedico mis éxitos, al amor más importante, el amor propio, a mi esfuerzo, dedicación, y capacidad, durante estos años, porque el crecimiento personal es el mayor de los triunfos y satisfacciones.

RECONOCIMIENTOS

Cada reto, es solo un capítulo de aprendizaje. En primer lugar, quiero agradecer a Dios por dejarme vivir la experiencia de cursar una residencia médica, que me hace feliz, a mi familia, por ser los principales motores de vida, mis padres, abuela, hermanos y tía; sin los cuales, ninguno de mis sueños sería posible. Gracias todos mis profesores, por su confianza en mí y que durante este camino aportaron una parte de lo que soy hoy día como especialista, y finalmente a cada uno de mis seres queridos y amigos que se han convertido en parte de mi familia, ya que cada muestra de estima y apoyo, se traducen en fortaleza de mi persona.

1. MARCO TEÓRICO

La hambruna, las pestes y las guerras, han sido los principales enemigos de los humanos a lo largo de la vida. Durante los últimos años, los avances en la salud y en la calidad social han cambiado este panorama introduciendo nuevos retos, como la globalización, la inequidad y desigualdad social. El siglo en el que nos encontramos desde su inicio se ha caracterizado por la prevalencia de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes con resultados proyectados a nivel mundial, y de lo cual México no ha sido excepción, enfrentándonos a la resistencia a antibióticos, mayor complejidad para tratar las infecciones de forma secundaria, así como farmacorresistencias, la incidencia ascendente del cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles (1).c

La pandemia de COVID-19 ha causado una morbilidad significativa en todo el mundo, así como importantes trastornos sociales, educativos y económicos. Existe una necesidad mundial urgente de desarrollar vacunas eficaces y seguras y de ponerlas a disposición a escala y de manera equitativa en todos los países (2).

En diciembre de 2019, en Wuhan, China destaco un grupo de individuos que presentaron neumopatías causadas por un agente aun no conocido. Se empezó a observar que este organismo causante de neumonías, en gran parte de los casos progresaba a una forma más crítica, terminando en un síndrome de distress respiratorio agudo, pronto aprendimos que se trataba de un nuevo coronavirus, con gran nivel de patogenicidad, y alta capacidad de transmisibilidad de humano a humano, lo cual le proporciono las características para convertirse de forma rápida en pandemia; (3) la cual ha comparación de pestes anteriores causantes de pandemias, las supera en cuanto a mortalidad, teniendo gran afinidad por personas mayores de 60 años y más aun con comorbilidades. Hasta la fecha las estadísticas reportan más de 3 millones de infectados en el mundo y las muertes superan ya el medio millón.

El crecimiento descontrolado de esta pandemia nos ha llevado a vernos inmersos en una crisis mundial y un desastre sanitario, económico y humanitario, nunca visto antes. “El 80 % de los enfermos hace un cuadro clínico leve

respiratorio, 15 %, grave, y 5% requiere cuidados intensivos según el reporte de estudios revisados; un número de casos no bien cuantificado se comportan asintomáticos.”

En la actualidad seguimos dentro de la pandemia de COVID-19. Las asociaciones sanitarias al frente de esta, como la OMS y sus asociados, siguen trabajando día a día en una respuesta, siguiendo el rastro de la pandemia, ofreciendo asesoramiento sobre las intervenciones más importantes, distribuyendo suministros médicos esenciales a los más necesitados, y se han lanzado a la carrera por encontrar una vacuna.

Uno de los métodos más importantes con los que contamos, son las vacunas, las cuales cada año salvan millones de vidas. Trabajan mediante un mecanismo de entrenamiento y preparación de las defensas naturales del cuerpo, el sistema inmunológico, para detectar y combatir a los virus y las bacterias seleccionados. Así si, el huésped vuelve a tener contacto con los mismos patógenos, se activa el reconocimiento identificación y ataque inmediatos para destruirlo y reducir la posibilidad de enfermedad o complicación (4).

Hasta el 18 de febrero del 2021, en los países se empezaron a aplicar mínimo unas 7 vacunas distintas, todos priorizando a grupos vulnerables, como son mayores de edad. Además, existen mas de 200 vacunas experimentales en en fase de desarrollo y de estas, aproximadamente 60 se encuentran en fase clínica. La finalidad del Mecanismo COVAX, que forma parte del Acelerador ACT puesto en marcha por la OMS de consumo con sus asociados, es detener la fase aguda de la pandemia de COVID-19.

Junto con la CEPI y Gavi, la OMS aplica las siguientes medidas para lograr ese objetivo: “agilizar la búsqueda y el desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra la COVID-19; ayudar a aumentar la capacidad de producción; y colaborar con los gobiernos y los fabricantes para garantizar la asignación justa y equitativa de vacunas a todos los países” (el Mecanismo COVAX es la única iniciativa mundial que persigue esta meta) (4).

Generalmente, las vacunas recién creadas, entran en un proceso de experimentación antes de poder decir que es segura y eficaz. Por ejemplo,

aproximadamente “7 de cada 100 vacunas que se analizan en los laboratorios y se prueban en animales de experimentación llegan a considerarse lo suficientemente buenas como para pasar a la fase de realización de ensayos clínicos con humanos”. De todas las vacunas que llegan a la fase de ensayos clínicos solo 1 de 5 demuestra tener utilidad verdadera. Al crearse varias vacunas distintas al mismo tiempo, la probabilidad de que tengan resultados favorables aumenta considerablemente esto cobra mayor relevancia para los grupos vulnerables a los que se pretende vacunar.

1.1 SARS-Cov2 LA ENFERMEDAD CAUSADA POR EL NUEVO CORONAVIRUS

El coronavirus en cuestión, tiene un diámetro de 60 a 140 nm, cuenta con una forma esférica, picos 9 a 12 nm en su capa externa que le otorga su característica principal, y la misma que le da su nombre, al brindarle una apariencia de “corona de sol” además de viriones esféricos de 125 nm de diámetro (5).

Para inicios de enero del 2020 se presentaban los primeros casos positivos, siendo los síntomas mas comunes: “fiebre en 40 de 41 pacientes (98%), tos en 18 pacientes (44%) y 22 pacientes desarrollaron disnea (55%). De los síntomas menos comunes fueron: producción de esputo en 11 de 39 pacientes (28%), cefalea en tres de 38 (8%), hemoptisis en dos de 39 (5%) y únicamente un paciente de 38 presentó diarrea (3%).” Encontrándose un promedio de duración de 8 días desde el inicio hasta la disnea, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se presento en un promedio de 9 días y hasta la necesidad de ventilación mecánica 10.5 días igual que los que requirieron ingreso a Unidad de cuidados intensivos (UCI) secundario al daño alveolar que llevo a los pacientes en varias ocasiones hasta la muerte. Siendo los mas afectados los pacientes de edad avanzada con comorbilidades y antecedentes de vulnerabilidad (por ejemplo cirugías tumorales previas, enfermedad coronaria o cardiopatías en general, y enfermedad de parkinson). En aquellos casos con síntomas leves, se reporto la mejoría al pasar una semana (6).

En base a la información que fuimos adquiriendo, actualmente inferimos que los pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales, cursaban con menor severidad que los que desarrollaban síntomas respiratorios, y se van manifestando mientras va avanza la historia natural de la enfermedad del COVID-19. Se encuentran reportes de que hasta el 79% puede presentar los siguientes síntomas: diarrea, náusea, emesis, hiporexia, anorexia, dolor abdominal e incluso sangrado gastrointestinal durante su hospitalización.

En pacientes adultos el síntoma reportado con mayor frecuencia fue la anorexia, y en niños el vómito (7).

Secundario a la neumonía detectada con alta frecuencia en los pacientes, la principal complicación en la infección por COVID-19, detectada, fue el SDRA, y seguida de la lesión cardíaca aguda-

Otras complicaciones menos frecuentes son alteraciones de la conducción cardíaca (arritmias), falla orgánica múltiple, choque, lesión renal aguda, alteraciones hepáticas e infecciones agregadas.

Un alto número de pacientes requieren maniobras de ventilación asistida y/o presentan hipoxemia refractaria. Las complicaciones que con mayor frecuencia llevaron a la muerte a los pacientes fueron: SDRA, Lesión cardíaca, y lesiones pulmonares extensas (8).

Guana et al, describen que los pacientes desarrollan SAM, lo cual los conduce a una rápida progresión a la gravedad. En el SAM hay una proliferación descontrolada de células T y una activación de macrófagos anormal, igual hay una activación patológica de trombina, lo que les causaba a los pacientes episodios trombóticos de riesgo, pudiendo ocasionar desde isquemia periférica, una tromboembolia pulmonar así como coagulación intravascular diseminada, siendo estas las principales causas de defunción de los pacientes positivos a COVID-19 (6).

1.2 DEFINICIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

“Enfermedad leve: Pacientes con síntomas que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia, de acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral Vigente.”

Los signos y síntomas de COVID-19 varían:

- “La mayoría de las personas presentan fiebre (del 8% al 99%), tos (del 59% al 82%), fatiga (del 44% al 70%), anorexia (del 40% al 84%), dificultad para respirar (del 31% al 40%), mialgias (del 11% al 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos.”
- “Pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) que precede a la aparición de los síntomas respiratorios.”
- “Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio.”
- “Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos como disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, confusión y ausencia de fiebre.”

Los síntomas como la disnea, la fiebre, los síntomas gastrointestinales o la fatiga debidos a las adaptaciones fisiológicas de las mujeres embarazadas, los acontecimientos adversos del embarazo u otras enfermedades como el paludismo, pueden coincidir con los síntomas de COVID-19.

“Enfermedad Moderada: Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida una SpO2 del 90% o superior al aire ambiente.”

“Enfermedad grave: Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes”:

- “Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto.”
- “Dificultad respiratoria grave.”
- “SpO2 inferior al 90% con aire ambiente.”

Aunque el diagnóstico puede ser clínico, las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ecografía) pueden ayudar al diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares (9).

1.3 EFICACIA DE UNA VACUNA

Se utilizan muchos criterios de valoración diferentes en la investigación de vacunas para definir la eficacia en función del patógeno, las consecuencias de la infección y la dinámica de transmisión. A menudo, los datos de resultado de los ensayos controlados aleatorios (ECA) se presentan como una reducción proporcional de la enfermedad entre los participantes que fueron vacunados y los participantes de control para calcular la reducción atribuible a la vacuna (10).

Los resultados pueden incluir la reducción de la infección (es decir, la evaluación de la inmunidad), la gravedad de la enfermedad clínica resultante (es decir, la evaluación de la inmunidad que modifica la enfermedad) (11), o la duración de la infectividad (12). Dichos ECA representan los mejores escenarios de eficacia de la vacuna en condiciones idealizadas en poblaciones particulares y proporcionar los datos clave necesarios para la licencia de vacunas.

Sin embargo, la eficacia de la vacuna no siempre predice la eficacia de la vacuna, es decir, la protección atribuible a una vacuna administrada de forma no aleatoria en condiciones de campo (13). Por ejemplo, la eficacia de las vacunas contra el rotavirus en niños en entornos de ingresos bajos y medios fue menor que la eficacia observada en niños en países de ingresos altos (14).

Es posible que los ECA no puedan predecir la protección obtenida indirectamente de la protección de rebaño (a veces llamada inmunidad de rebaño) después del despliegue generalizado de la vacuna. Del mismo modo, los ECA realizados en un grupo de edad o en un entorno geográfico en particular podrían no predecir la efectividad si la vacuna se implementa más ampliamente.

Es posible que se requieran plataformas vacunales alternativas o la adición de adyuvantes para una inmunogenicidad adecuada en grupos de mayor edad, como ocurre con las vacunas contra la influenza (15). Por esta razón, se necesitan de forma rutinaria estudios prospectivos de la eficacia de la vacuna en escenarios del mundo real posteriores a la obtención de la licencia.

1.4 DISTINTOS TIPOS DE VACUNAS

En la actualidad, se encuentran 3 formas principales para diseñar una vacuna. Estas se distinguen en función de si se implementan **virus o bacterias integros**; solo **material fragmentado** del patógeno, lo cual va a inducir una respuesta inmunitaria, o únicamente el **material genético** del agente infeccioso, dicho material lleva consigo las instrucciones para crear proteínas específicas y no todo el virus o bacteria (16).

Vacunas inactivadas

En esta técnica, lo que se realiza es aislar el patógeno, ya sea virus o bacteria o uno que contenga una estructura similar, e inactivar su capacidad patógena, o destruirlo mediante sustancias químicas (calor o radiación). Un ejemplo de estas vacunas son las antigripales y antipoliomielíticas, Se utiliza tecnología que permite crear las vacunas en un número aceptable,

Un punto en contra es que para realizar estas vacunas se necesita contar con laboratorios especiales, los cuales contengan todo el equipo suficiente, para cultivar e inactivar los virus y que sea de forma segura, este método implica tiempos de fabricación prolongados, y generalmente el producto se debe aplicar en 2-3 dosis.

Vacunas atenuadas

Para desarrollar este tipo de vacunas igual que el anterior, se utiliza el virus o uno similar, y no se inactiva, únicamente se atenúa, pero el virus permanece activo.

Ejemplos de esta vacuna es la triple viral (sarampión, rubeola y parotiditis), la de la varicela, y contra el zoster.

Es más factible crear cantidades grandes de estas vacunas por su proceso de elaboración. Es importante destacar que por el tipo de vacuna, no es recomendable aplicarlas a personas inmunocompetentes (16).

Vacunas basadas en vectores víricos

Para la fabricación de este tipo de vacuna se utiliza un virus inocuo el cual va a transportar fragmentos de material que contengan las proteínas necesarias para generar una respuesta inmune sin desarrollar la enfermedad.

Las proteínas se insertan en el virus que no es capaz de desarrollar la enfermedad, y posteriormente este virus se convierte en un “vector”.

Ejemplos de estas vacunas: vacuna contra el ebola.

Estas vacunas se desarrollan de forma rápida (16)

1.5 BNT162b2 VACUNA PFIZER BIONTECH

BNT162b2 es una vacuna de ARNm contra COVID-19. Un régimen de dos dosis de BNT162b2 administradas con 21 días de diferencia debería conferir una protección del 95% (IC del 95%: 90.3-97.6%) 7 días después de la segunda dosis contra la infección sintomática por SARS-CoV2, en personas de 16 años o más, según una mediana de seguimiento de dos meses (17). Se observó una eficacia similar de la vacuna (generalmente del 90 al 100%) en todos los subgrupos, definidos por edad, sexo, raza, índice de masa corporal y comorbilidades.

Los estudios posteriores a la introducción en Israel han demostrado que la vacuna tiene una eficacia a partir de 7 días después de la dosis 2 (con un intervalo entre dosis de 3 semanas): para infección documentada 92% (IC 95% 88-95%); para COVID-19 sintomático, 94% (95% CI 87-98%); para hospitalización 87% (95% CI 55-100%); y para la enfermedad grave, 92% (95% CI 75-100%) (4). Un ensayo reciente en adolescentes de 12 a 15 años mostró

una eficacia de la vacuna contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 del 100% (IC del 95%: 75-100%) desde al menos 7 días después de la dosis 2a.

2. ANTECEDENTES

En el caso del SARS-CoV-2, una vacuna eficaz podría prevenir la infección, la enfermedad o la transmisión (Figura 1). El resultado de la infección por SARS-CoV-2 en los individuos es heterogéneo y depende de múltiples variables, como la edad, el sexo, la etnia y las comorbilidades (18). A nivel individual, las consecuencias de la infección pueden variar desde estados sintomáticos hasta el ingreso hospitalario, necesidad de asistencia respiratoria y muerte.

La dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 aún no se comprende completamente, pero la capacidad de las personas infectadas para transmitir la infección cuando están asintomáticas o en un período presintomático significa que las estrategias de control de infecciones que se centran únicamente en prevenir la transmisión de las personas sintomáticas serán insuficientes por sí solas para interrumpir la transmisión del SARS-CoV-2 (19).

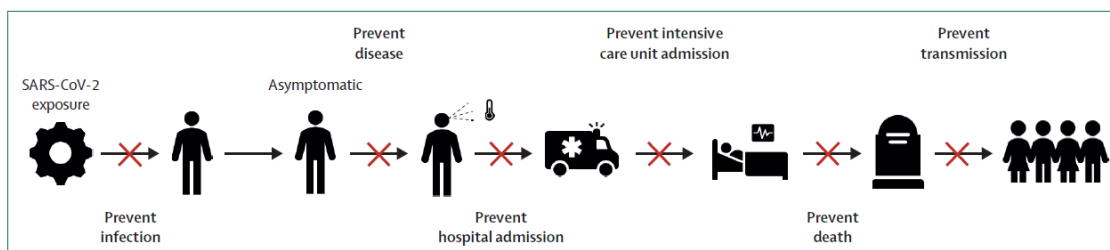


Figura 1: Criterios de valoración potenciales de una vacuna COVID-19 eficaz. Una vacuna COVID-19 eficaz podría reducir la probabilidad de infección de un individuo, la gravedad de la enfermedad en un individuo o el grado de transmisión dentro de una población.

El efecto de una vacuna eficaz en el curso de la pandemia de SARS-CoV-2 es complejo y existen muchos escenarios potenciales después del despliegue. La capacidad de una vacuna para proteger contra enfermedades graves y la mortalidad es el criterio de valoración de eficacia más importante, ya que el hospital y las admisiones en cuidados intensivos suponen la mayor carga para los sistemas de atención de la salud.

Sin embargo, los efectos beneficiosos de una vacuna de este tipo en una población solo se pueden observar si la vacuna es eficaz en adultos mayores (por ejemplo, aproximadamente > 60 años) y existe una distribución generalizada de la vacuna, incluidas las personas más susceptibles a la enfermedad.

Siempre que el SARS-CoV-2 esté circulando, la comparación de criterios de valoración clínicos entre participantes vacunados y un grupo control no vacunado en un ECA es el diseño de estudio más eficiente para demostrar la eficacia de la vacuna (19). Aunque las vacunas candidatas pueden evaluarse de forma aislada, la OMS y la FDA sugieren que un diseño de ensayo adaptativo, que evalúe múltiples candidatos a vacunas en paralelo con un solo grupo de placebo, podría ser un método aceptable para aumentar la eficiencia, siempre que los ensayos tengan la potencia suficiente (20).

Los estudios que se basan en la exposición natural al SARS-CoV-2 son vulnerables a múltiples variables que influyen en si un vacunado está expuesto al SARS-CoV-2 y luego si la exposición conduce a la infección (figura 2).

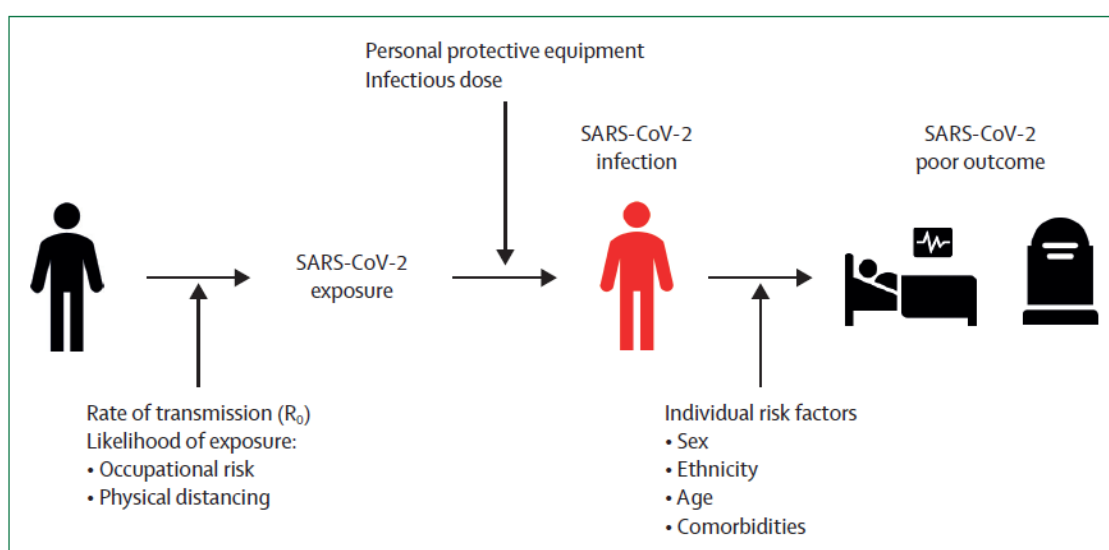


Figura 2. Variables clave para la exposición al SARS-CoV-2, la infección y los malos resultados

Por ejemplo, es más probable que los participantes mayores eviten las reuniones sociales o el uso del transporte público, lo que reduce su probabilidad de exposición al SARS-CoV-2. Sin embargo, es posible que los trabajadores de la salud no solo tengan más probabilidades de estar expuestos al SARS-CoV-2,

sino que también podrían recibir dosis infecciosas más altas que los demás participantes del estudio.

Alternativamente, en virtud de sus reconocidas ocupaciones de alto riesgo, los trabajadores de la salud podrían tener un mejor acceso a las estrategias de protección, como el equipo de protección personal, que otros participantes, lo que reduce la probabilidad de infección después de la exposición. Estas complejas variables de comportamiento son difíciles de controlar; por lo tanto, es importante que los participantes se asignen al azar entre los grupos de vacuna y de comparación, mediante el uso de un método cegado, para garantizar una evaluación confiable de los resultados de eficacia.

Los estudios de eficacia deben tener el poder estadístico adecuado para cumplir con los criterios de valoración de la eficacia, y múltiples variables informan estos cálculos, incluidas las tasas de transmisión local y las características de los participantes. Por ejemplo, la gravedad de COVID-19 y las tasas de mortalidad varían según la edad, el sexo y la etnia, con tasas más altas de ingresos hospitalarios, ingresos en cuidados críticos y muerte en personas mayores, hombres y personas de raza negra, asiática y grupos étnicos minoritarios (18).

Por ejemplo, si en un estudio de eficacia de fase 3 se inscribieron participantes de solo 20 a 29 años, la baja tasa de mortalidad esperada en esta población requeriría un tamaño de muestra inviablemente grande para potenciar adecuadamente el estudio para evaluar la mortalidad como criterio de valoración, y el estudio dependería de una alta tasa de transmisión para alcanzar otros criterios de valoración de eficacia (21). La selección de participantes mayores con altas tasas de mortalidad, por ejemplo, personas mayores de 80 años, podría reducir este número.

Sin embargo, dado que los participantes de mayor edad, especialmente las personas con comorbilidades, tienen más probabilidades de protegerse socialmente, es posible que tengan menos probabilidades de estar expuestos al SARS-CoV-2 y, por lo tanto, es posible que aún no se cumpla un criterio de valoración de la eficacia de la mortalidad (22).

De hecho, el reclutamiento de participantes mayores en los ensayos de vacunas ha sido históricamente un desafío (23); Las revisiones Cochrane de estudios de vacunas contra la influenza enumeraron 52 ECA en adultos sanos con participantes predominantemente de 16 a 65 años, pero solo ocho ECA en adultos mayores de 65 años (24) (25), a pesar de la mayor carga de enfermedad en los adultos mayores. Dado que la mortalidad por SARS-CoV-2 afecta de manera desproporcionada a los adultos mayores, es importante que la inscripción de participantes mayores en los ensayos de la vacuna COVID-19 se busque activamente mediante la participación dirigida, minimizando los inconvenientes para los participantes y el intercambio proactivo de los resultados del estudio.

Se necesitarán ensayos específicos para evaluar las vacunas COVID-19 en personas menores de 18 años, ya que los datos de los ensayos en adultos podrían no predecir la seguridad y eficacia de la vacuna en este grupo de edad. Sin embargo, dado que los niños se ven menos afectados por la enfermedad COVID-19 que los adultos, se deben recopilar datos sustanciales de seguridad de los adultos, y se debe adquirir una mayor comprensión de la biología del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2, antes de que se inicien estudios de vacunas pediátricas (26).

Sadoff et al, presentaron recientemente el análisis interim, del estudio fase I-2 para la vacuna candidata Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) que es un vector de adenovirus de serotipo 26 (Ad26) recombinante, incompetente para la replicación, que codifica una proteína espiga de SARS-CoV-2 estabilizada y de longitud completa (27). Después de la administración de la primera dosis de vacuna en 805 participantes en las cohortes 1 y 3 y después de la segunda dosis en la cohorte 1, los eventos adversos solicitados más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza, mialgia y dolor en el lugar de la inyección. El evento adverso sistémico más frecuente fue fiebre. Los eventos adversos sistémicos fueron menos frecuentes en la cohorte 3 que en la cohorte 1 y en los que recibieron la dosis baja de la vacuna que en los que recibieron la dosis alta. La reactogenicidad fue menor después de la segunda dosis. Se detectaron títulos de anticuerpos neutralizantes contra virus de tipo salvaje en el 90% o más de

todos los participantes el día 29 después de la primera dosis de vacuna, independientemente de la dosis de vacuna o del grupo de edad, y alcanzaron el 100% en el día 57 con un aumento adicional en los títulos en la cohorte 1a. Los títulos permanecieron estables hasta al menos el día 71. Las respuestas de anticuerpos de unión a picos fueron similares a las respuestas de anticuerpos neutralizantes. El día 14, se detectaron respuestas de células T CD4 + en 76 a 83% de los participantes en la cohorte 1 y en 60 a 67% de los de la cohorte 3, con un claro sesgo hacia las células T auxiliares tipo 1. Las respuestas de las células T CD8 + fueron sólidas en general, pero menores en la cohorte 3.

En lo referente a ensayos clínicos de fase 1, Anderson et al. describieron la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna compuesta por mRNA-1273 para SARS-CoV-2 en adultos mayores (28). Anderson llevó a cabo un ensayo abierto de fase 1, de escalada de dosis, de una vacuna de ARN mensajero, mRNA-1273, que codifica la proteína pico de prefusión estabilizada del SARS-CoV-2 (S-2P) en adultos sanos. El ensayo se amplió para incluir a 40 adultos mayores, que se estratificaron según la edad (56 a 70 años o ≥ 71 años). Todos los participantes fueron asignados secuencialmente para recibir dos dosis de 25 μg o 100 μg de vacuna administradas con 28 días de diferencia. En este pequeño estudio que involucró a adultos mayores, los eventos adversos asociados con la vacuna mRNA-1273 fueron principalmente leves o moderados. La dosis de 100 μg indujo títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión más altos que la dosis de 25 μg , lo que respalda el uso de la dosis de 100 μg en un ensayo de vacuna de fase 3.

En cuanto a los estudios de seguridad y eficacia, también llamados de fase 3, Logunov desarrolló un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en 25 hospitales de Moscú, Rusia, dirigido a la vacuna Sputnik V (29). Entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, 21 977 adultos fueron asignados al azar al grupo de vacuna ($n = 16\ 501$) o al grupo de placebo ($n = 5476$). 19 866 recibieron dos dosis de vacuna o placebo y se incluyeron en el análisis de resultado primario. Desde 21 días después de la primera dosis de vacuna (el día de la dosis 2), se confirmó que 16 (0.1%) de 14 964 participantes en el grupo de vacuna y 62 (13%) de 4902 en el grupo de placebo tenían COVID-19; la eficacia de la vacuna fue del 91.6% (IC del 95%: 85.6-95.2). La mayoría de los eventos adversos notificados fueron de grado 1 (7485 [94 · 0%] de 7966 eventos totales). 45 (0.3%)

de 16 427 participantes en el grupo de la vacuna y 23 (0.4%) de 5435 participantes en el grupo de placebo tuvieron eventos adversos graves; ninguno se consideró asociado con la vacunación, con la confirmación del comité de seguimiento de datos independiente. Se informaron cuatro muertes durante el estudio (tres [$<0,1\%$] de 16 427 participantes en el grupo de vacuna y uno [$<0,1\%$] de 5435 participantes en el grupo de placebo), ninguna de las cuales se consideró relacionada con la vacuna.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de dos dosis de la vacuna adsorbida COVID-19 (inactivada) producida por Sinovac en individuos sintomáticos, con confirmación virológica de COVID-19, Palacios et al. realizaron un ensayo clínico (fase III) doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (30). Se dio seguimiento dos semanas después de la finalización del régimen de vacunación de dos dosis, en participantes mayores de 18 años que trabajaban como profesionales de la salud brindando atención a pacientes con COVID-19. Los resultados aún están por publicarse, sin embargo, esta información es relevante para conocer el estatus de las investigaciones alrededor de la vacunación para COVID en las distintas partes del mundo.

Por nuestra parte, en nuestro país, según reportes de la página oficial del gobierno de la república existen al día de hoy, 320 vacunas en desarrollo, 126 en evaluación clínica, 38 en fase III y 8 en fase IV. Con relación al tema que nos ocupa, existen ya en nuestro estado (San Luis Potosí) una cantidad elevada de adultos mayores vacunados, sin embargo, no hay estudios que hayan dado el seguimiento característico de los estudios fase IV, cuando ya ha sido aprobado el fármaco o vacuna y su eficacia se continúa valorando, ahora a nivel poblacional y con las características propias y únicas de cada población.

3. JUSTIFICACIÓN

La actual pandemia, ocasionada por el virus COVID 19, instaurada desde diciembre del 2019 en Wuhan China y la cual se propago con rapidez, hasta convertirse en una emergencia sanitaria mundial, ha modificado drásticamente la realidad en la que vivimos, trayendo consigo repercusiones económicas, biopsicosociales y principalmente en el sistema de salud. Esto, ante el desconocimiento inicial de toparnos con una nueva patología, cuadro clínico, virulencia, patogenia, y, principalmente prevención, abordaje y tratamiento. Al ser la prevención la herramienta más útil para hacer frente a esta situación y el poco éxito con tratamientos específicos, además de tener los conocimientos previos descritos a lo largo de la historia, sobre las características de los virus, el contar con una vacuna eficaz y segura se convirtió en una esperanza de control de esta pandemia. El 31 de diciembre, casi a un año de los primeros casos de enfermedad por Sars-Cov 2, la OMS incluye a la Vacuna Comirnaty de ARN mensajero contra la COVID-19 de Pfizer/BioNTech en su listado de uso de emergencias, siendo esta la primera vacuna en recibir la validación para uso contra el brote de COVID 19. En la actualidad, existen cerca de 8 vacunas validadas, todas con eficacia para prevenir formas graves de la enfermedad, sin embargo, la aparición de variantes virales, merma en las medidas sanitarias por sensación falsa de seguridad al iniciarse la vacunación, el rezago y difícil acceso a los esquemas completos, crea un sesgo en la efectividad de dichos biológicos, por lo cual se requiere de información sobre la positividad y mortalidad de la enfermedad, en diferentes grupos poblacionales ya vacunados así como características de comportamiento de esta.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En enero del 2020, las autoridades chinas confirmaron el agente causante de un brote de casos con neumonía de etiología desconocida aparecido en diciembre del 2019. La Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó SARS-CoV-2 a este nuevo virus de la familia coronavirus. El día 12 de marzo la OMS declaró este brote como pandemia al tener una propagación mundial. El SARS-CoV-2 tiene una elevada tasa de transmisibilidad; la vía de contagio entre humanos se da a través de las secreciones de personas infectadas, las manos o los fómites contaminados (31).

Las manifestaciones clínicas y el espectro de la enfermedad por SARS-CoV-2 conocida como COVID-19 abarcan desde presentaciones leves a críticas. En los casos con una progresión fatal, las complicaciones más graves llegan a ocasionar fallo multiorgánico y la muerte del paciente. En general, las medidas de control de la epidemia utilizadas hasta el momento se han basado en intervenciones adoptadas de la epidemiología clásica, identificando y aislando los casos, siguiendo a los contactos y estableciendo restricciones, incluyendo la cuarentena, cierre de los centros educativos, evitando eventos en los que se produzca aglomeraciones de personas, limitando la movilidad. Con el advenimiento de la vacunación se vislumbra una posibilidad de disminuir la problemática derivada de los contagios, sin embargo, la efectividad en los grupos de riesgo está aún por demostrarse (32,33).

Este estudio tiene un diseño retrospectivo por lo que es susceptible al sesgo derivado de la fuente de recolección de los datos, como es característico de este tipo de estudios.

El presente estudio forma parte de la tesis que para obtener el título de especialista en medicina familiar desarrollará el investigador principal, se cuenta con todos los recursos necesarios para su culminación, así como el acceso a los expedientes y seguimiento epidemiológico de los casos.

Por lo anterior expuesto nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la gravedad de la enfermedad en pacientes vacunados y no vacunados para COVID 19 atendidos en modulo respiratorio de la Unidad De Medicina Familiar No 47, Del Instituto Mexicano Del Seguro Social San Luis Potosí?

5. HIPÓTESIS

Ha: La gravedad de la enfermedad en pacientes vacunados es menor comparada con los no vacunados para COVID 19 atendidos en modulo respiratorio de la Unidad De Medicina Familiar No 47, Del Instituto Mexicano Del Seguro Social San Luis Potosí.

H0: La gravedad de la enfermedad en pacientes vacunados no es menor comparada con los no vacunados para COVID 19 atendidos en modulo respiratorio de la Unidad De Medicina Familiar No 47, Del Instituto Mexicano Del Seguro Social San Luis Potosí.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la gravedad de la enfermedad en pacientes vacunados y no vacunados para COVID 19 mayores de 60 años de edad atendidos en modulo respiratorio de la Unidad De Medicina Familiar No. 47, Del Instituto Mexicano Del Seguro Social San Luis Potosí.

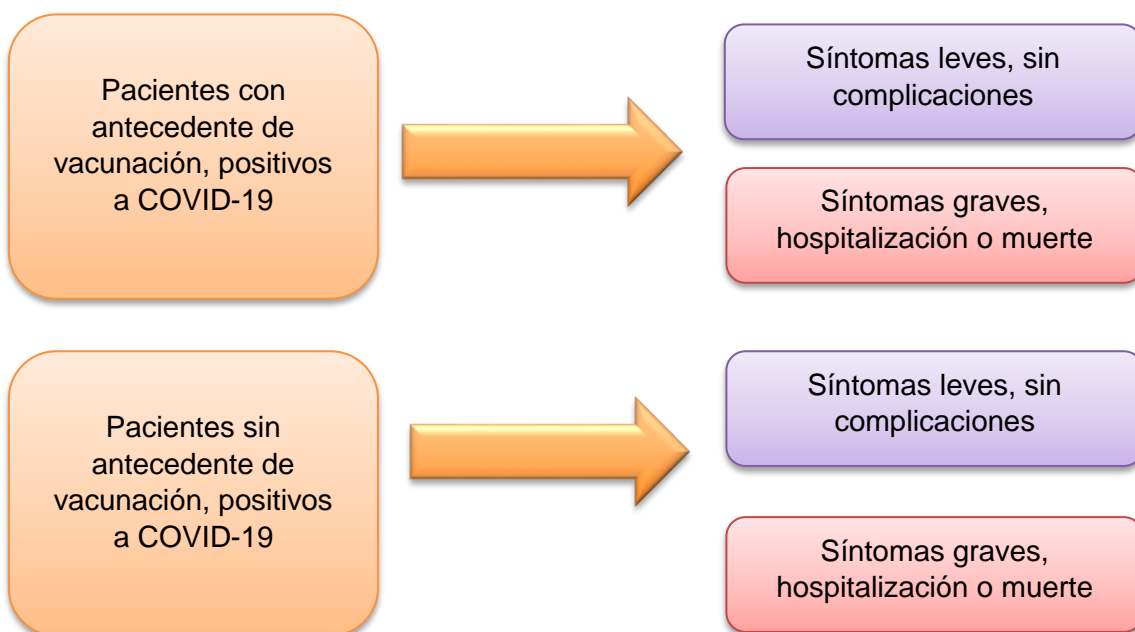
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar las características sociodemográficas de la población de estudio
- 2) Identificar la existencia de comorbilidades presentes en la población de estudio: Diabetes, Hipertensión, EPOC, Obesidad, Asma, Enfermedad autoinmune u oncológica.
- 3) Identificar frecuencia de envío a segundo nivel en ambos grupos estudiados.
- 4) Identificar frecuencia de mortalidad en pacientes con síntomas de gravedad de COVID-19

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio de observacional, descriptivo



7.2 LUGAR

Unidad de Medicina Familiar No.47, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México.

7.3 PERIODO

Se trabajará de septiembre a febrero del 2021, recopilando información correspondiente al periodo marzo – octubre del 2021.

7.4 UNIVERSO

Poblaciones mayores de 60 años adscrita a la UMF No. 47, del IMSS, San Luis Potosí.

7.5 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que acudieron a consulta a la UMF No.47 del IMSS, mayores de 60 años, con diagnóstico de COVID-19, en el periodo marzo – octubre del año 2021.

7.6 MUESTRA

Se calculó la muestra con la fórmula para estudios de cohorte, tomando en cuenta un porcentaje de complicaciones en una población mayor de 60 años de un 20% (1) estimando una disminución del 10%, con un nivel de confianza al 95%, un poder de 80% y una hipótesis de dos colas.

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{[(1 - P_1)/P_1 + (1 - P_2)/P_2]}{\ln^2(1 - \epsilon)}$$

Por lo tanto, el mínimo de sujetos a incluir en cada grupo, da un total de 88 participantes. Para fines de este estudio se incluirán 90 expedientes en cada grupo.

7.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes mayores de 60 años, derechohabientes del IMSS, adscritos a la UMF No.47 del IMSS San Luis Potosí, que hayan acudido en los meses de marzo a octubre a consulta de medicina familiar por diagnóstico de COVID-19.

De cualquier sexo

Criterios de exclusión:

Que no se tenga el registro de antecedentes, ya sea de no vacunación o de vacunación.

Que tenga el antecedente de haber padecido COVID-19, en ocasiones anteriores.

Criterios de eliminación:

Existencia de registros incompletos o ausencia de expedientes

7.8 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

“Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Operacionalización de variables	FUENTE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Discontinua	De razón	Años cumplidos	Edad en años	Formato de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Dicotómica	Femenino Masculino	1) Hombre 2) Mujer	Formato de recolección de datos
Vacunación para SARS-CoV-2	Se tomará en cuenta como vacunado a cualquier persona que haya recibido, por parte de la institución de salud oficial, el biológico preventivo:	Cualitativa Categórica	Politómica	Se entiende así a la persona que haya recibido cualquier vacuna del siguiente tipo: Pfizer/BioNTech AztraZéneca CanSino Sputnik V Sinovac Covaxin Johnson & Johnson	1) Vacunado 2) Vacunado con esquema incompleto 3) No Vacunado	Formato de recolección de datos
Clasificación de la gravedad enfermedad COVID-19	Forma de presentación de la enfermedad por COVID-19, en función de la severidad de los síntomas. Enfermedad Leve: Paciente asintomático, que se ajusta a la definición de caso COVID-19, pero no presenta neumonía vírica ni hipóxica. Enfermedad moderada: Adultos mayores de 60 años, con neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave,	Cualitativa Ordinal	Ordinal	1) Leve: Sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO2 \geq 94% al aire ambiente. 2) Moderada: Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) sin signos de	Para determinar la gravedad de la sintomatología, se tomará en cuenta la definición otorgada por la OMS, que clasifica a la enfermedad: 1) Leve, 2) Moderada y 3) Grave	Formato de recolección de datos

	<p>en particular saturación de oxígeno (SpO₂) ≥90% con aire ambiente.</p> <p>Enfermedad grave: Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), más algunos de los siguientes: frecuencia respiratoria más de 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave o SpO₂ <90% con aire ambiente.</p> <p>Enfermedad crítica: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y/o septicemia y/o choque séptico; SDRA: aparición de neumonía, empeoramiento o aparición de nuevos síntomas respiratorios, Septicemia: Disfunción orgánica aguda caracterizada por alteración del estado mental, disnea, taquipnea, SpO₂ baja, oliguria, taquicardia, hipotensión pulso débil, extremidades frías. Choque séptico: pese a reposición de volemia necesita vasopresores para mantener una TA media mayor o igual a 65 mmHg.</p>			<p>neumonía grave, incluida una SpO₂ ≥ 90% al aire ambiente .</p> <p>3) Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes: - Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto. - Dificultad respiratoria grave. - SpO₂ < 90% al aire ambiente</p>		
Complicaciones	Definido como el paciente con diagnóstico con COVID-19 que cumple con los	Cualitativa Categórica	Politómica	<p>1) Neumonía, SpO₂ ≥90%</p> <p>2) Neumonía SpO₂ ≤ 90%, dificultad</p>		Formato de recolección

	<p>critérios para hospitalización</p>			<p>respiratoria, FR >30</p> <p>3) Alteración del perfil hepático</p> <p>4) Proteína C reactiva > 75mg/lit</p> <p>5) Fallo multisistémico</p> <p>6) Muerte</p>		<p>de datos</p>
<p>Co morbilidades</p>	<p>Definida como las entidades nosológicas por las que el paciente requiere la administración de cuidados especiales de manera continua.</p>	<p>Cualitativa Categórica</p>	<p>Nominal</p>	<p>1) Diabetes</p> <p>2) Hipertensión</p> <p>3) Cáncer</p> <p>4) Asma</p> <p>5) EPOC</p> <p>6) Obesidad</p> <p>7) Otros</p>		<p>Formato de recolección de datos</p>
<p>Antecedentes patológicos</p>	<p>Definida como las entidades nosológicas que haya padecido el paciente anteriormente y que puedan afectar directamente el curso de su enfermedad</p>	<p>Cualitativa Categórica</p>	<p>Ordinal</p>	<p>1) Cáncer</p> <p>2) COVID-19</p> <p>3) Tuberculosis</p> <p>4) Tabaquismo</p> <p>5) Alcoholismo</p>		<p>Formato de recolección de datos"</p>

7.10 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del comité de investigación y de ética en investigación, se procedió a recopilar los expedientes de los pacientes mayores de 60 años que fueron atendidos en el periodo marzo – octubre del año 2021, por diagnóstico de COVID-19.

Se identificaron los expedientes correspondientes a los pacientes con antecedente de vacunación y de los pacientes con antecedente de NO vacunación. Se introdujo el identificador a una base de datos (SPSS ver 25 en español) y se le pidió al programa que seleccionara de manera aleatoria 90 expedientes de cada grupo, de tal forma que fuese evitado el sesgo de selección en nuestro estudio.

Una vez constituidos los grupos, se identificaron los datos (dentro del expediente) necesarios para ser incorporados, cumpliendo los criterios de selección y se vaciaron en un formato de reporte de caso, hasta cumplir con la N calculada. Todos los datos se registraron en una hoja de Excel, para utilizarlos posteriormente para su análisis y presentación.

7.11 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos se exportaron de la hoja de Excel a SPSS ver 25 en español. Los datos cuantitativos fueron sometidos a análisis de normalidad, posteriormente fueron presentados con medidas de tendencia central y dispersión según correspondió. Los datos cualitativos fueron presentados como frecuencias. La comparación entre medias se realizó con la prueba T de Student en caso de normalidad. La comparación entre porcentajes se realizó con la prueba de Chi cuadrada. Para la determinación del efecto de la vacuna sobre la gravedad de los síntomas, complicaciones o muerte, se utilizó la tasa de letalidad y el riesgo relativo (RR IC95%).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio considera los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

Este estudio considera también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

Así mismo este estudio considera los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende la investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).

En este estudio se considera además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014): Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos: o Capítulo I (Disposiciones comunes). -Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales deberá desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16).

-En lo que respecta al riesgo de la investigación (artículo 17), el presente estudio se clasifica en la siguiente categoría: SIN RIESGO. Son estudios documentales retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada fisiológica, psicológica y social de los individuos, entre

los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. En cuanto a lo relacionado al consentimiento informado, el presente estudio considera lo descrito en los artículos 20, 21, 22 y 24. Título sexto. De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud. Capítulo único.

La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo el quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120).

Este protocolo cumple con los Lineamientos de la Buena Práctica Clínica. Los datos obtenidos derivados de este estudio serán de carácter confidencial por lo que para su captura se utilizarán identificadores, se mantendrán en resguardo del propio investigador salvaguardando en todo momento la confidencialidad de los mismos. Se procurará la protección de los datos personales de las pacientes y sus recién nacidos, de acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados publicada en el DOF.

9. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Este protocolo contará con el apoyo institucional para acceder a los expedientes clínicos, así como para tener un asesor clínico que respalde los criterios de evaluación de los pacientes, el material impreso, así como de cómputo para el análisis y procesamiento de los datos correrá a cargo del residente responsable de este estudio de investigación. Por lo anterior declaro que no existe conflicto de interés ni financiamiento de terceros que pueda afectar el resultado obtenido.

MATERIAL	Costo Unitario	Total
Hojas bond tamaño carta (1000)	\$ 0.50	\$500
Lápices	\$10	\$100
Zacapuntas	\$35	\$35
Investigador	Residente de MF	
Computadora Personal	\$ 23,000	\$23,000
Software estadístico	\$9,000	\$9,000
		\$32,635

11. RESULTADOS

Se le dio seguimiento a un total de 178 pacientes con diagnóstico de COVID-19, mismos que integraron dos grupos 1) Con antecedente de vacunación y 2) Sin antecedente de vacunación. La edad de la población osciló entre los 62 y los 71 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. El sexo más frecuente en el grupo de vacunados fue el masculino (50.6%), mientras que en el grupo de los no vacunados prevaleció el sexo femenino (53.9%) (**Tabla No.1**).

TABLA No.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN QUE ACUDIÓ A LA UMF CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19			
N= 178	VACUNADOS	NO VACUNADOS	<i>p</i>
	n=89	n=89	
EDAD (años)	65 (62 - 71)	66 (62 - 71)	0.931
SEXO (%)			
Femenino	49.40%	53.90%	0.549
Masculino	50.60%	46.10%	

La comparación entre medianas se realizó con la prueba U de Mann Whitney, La comparación entre porcentajes se realizó con la prueba de Chi cuadrada

La comorbilidad más frecuentemente identificada en ambos grupos fue la hipertensión arterial, siendo esta mayor en el grupo de los no vacunados (52.2% vs 65.2%), la segunda comorbilidad más frecuente fue la diabetes (**Tabla No.2**).

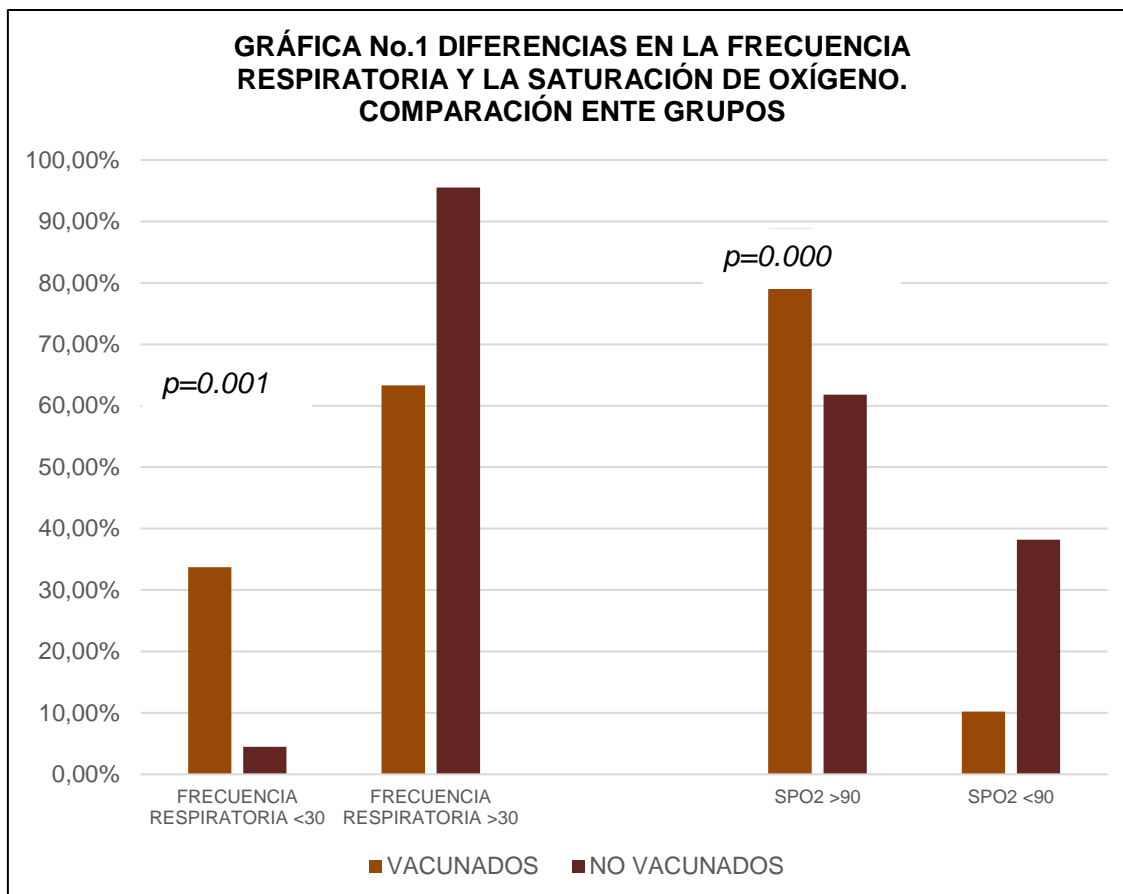
Un 11.2% de los pacientes no vacunados tenían el antecedente de haber cursado un cuadro anterior de COVID-19, por su parte este antecedente estuvo presente en el 7.9% de los pacientes con antecedente de vacunación. Ninguno de los antecedentes personales patológicos recabados (Tb, tabaquismo, alcoholismo) mostraron diferencias estadísticas entre grupos (**Tabla No.2**).

TABLA No.2 FRECUENCIA DE COMORBILIDADES IDENTIFICADAS EN LA POBLACIÓN QUE ACUDIÓ A LA UMF CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19			
N= 178			
	VACUNADOS n=89	NO VACUNADOS n=89	<i>p</i>
COMORBILIDADES			
Diabetes	32.60%	41.60%	0.214
Hipertensión	52.20%	65.20%	0.071
Cáncer	2.20%	5.60%	0.247
Asma	13.50%	13.50%	1
APP			
COVID-19	7.90%	11.20%	0.001
Tuberculosis	0%	1.10%	0.316
Tabaquismo	12.40%	14.60%	0.661
Alcoholismo	7.90%	1.10%	0.030

La comparación ente porcentajes se realizó con la prueba de Chi cuadrada

Fuente: Base de Datos

Se analizó la frecuencia de taquipnea y saturación parcial de oxígeno en cada uno de los grupos de estudio, encontrándose que los pacientes con antecedente de vacunación tuvieron una menor frecuencia de taquipnea y mayor frecuencia de SpO2 mayor a 90%, mientras que en el grupo de los no vacunados la frecuencia respiratoria predominante excedió las 30 respiraciones por minuto y fue más frecuente, que la saturación de oxígeno se encontrara por debajo de 90% (**Gráfica No.1**). Al contrastar estas diferencias con la prueba de Chi cuadrada observamos que estas son estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$).



Fuente: Base de Datos

De igual forma se analizó la frecuencia en que los pacientes fueron referidos a atención hospitalaria, observándose que la mayor frecuencia de los envíos a hospital se encontró en el grupo de pacientes sin antecedente de vacunación mientras que la mayor frecuencia de pacientes con manejo domiciliario se identificó en los pacientes con antecedente de vacunación ($p=0.000$) (**Gráfica No.2**).

Con la finalidad de determinar el riesgo que representó la ausencia de vacunación o bien la protección conferida por la vacuna en la población con diagnóstico de COVID-19, se construyó una tabla de contingencia binaria para determinar el riesgo relativo tanto para hospitalización como para defunción. El antecedente de no vacunación representó un riesgo de 1.39 veces más de hospitalización comparado con los pacientes que si refirieron haber sido vacunado. Por otro lado, la vacunación mostró un RR protector de 0.223 (IC95% 0.10 – 0.5) para evitar la hospitalización en el paciente con COVID-19 (**Tabla No.3**)

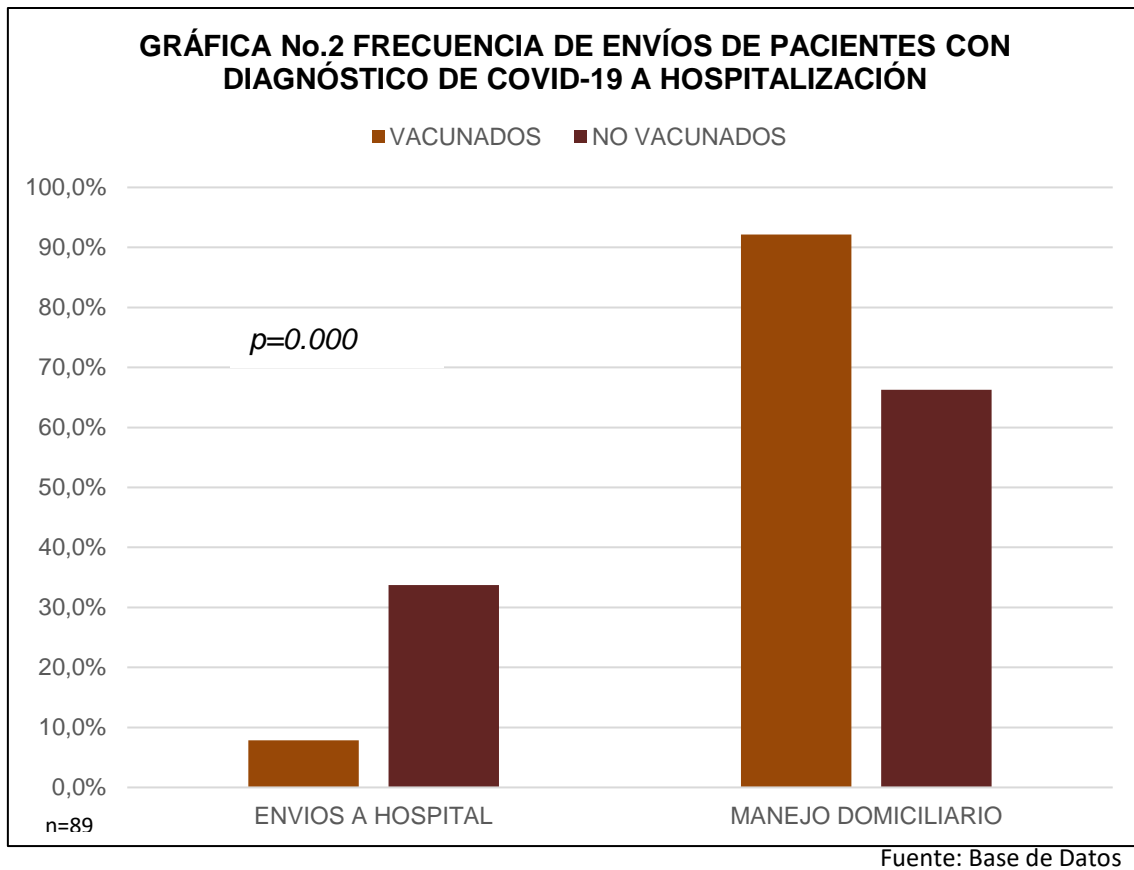


TABLA No. 3 DETERMINACIÓN DEL RIESGO RELATIVO PARA HOSPITALIZACIÓN O DEFUNCIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 CON Y SIN ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN

N= 178	VACUNADOS	NO VACUNADOS	<i>p</i>	RR	IC95%
	n=89	n=89			
HOSPITALIZACIÓN	7.9%	33.7%	0.000	1.39	(1.18 - 1.6)
MANEJO DOMICILIARIO	92.1%	66.3%	0.000	0.233	(0.10 - 0.5)
DEFUNCIÓN	2.2%	15.7%	0.002	0.143	(0.03 - 0.61)

La vacunación también demostró disminuir el riesgo de defunción con un RR de 0.143 (IC95% 0.03 – 0.61) (**Tabla No.3**).

12. DISCUSION

Según los expertos de la Organización Panamericana de a Salud (OPS), los sistemas de salud de las Américas han respondido ineficazmente a las necesidades de los adultos mayores, quienes deben adaptarse de las condiciones de la pandemia por COVID-19. Si bien el riesgo de contraer la COVID-19 debería ser igual para todas las edades, las personas mayores tienen mayor probabilidad de enfermarse gravemente si se infectan, con los mayores de 80 años muriendo a una tasa cinco veces mayor que la media. El informe de las Naciones Unidas “El impacto de la COVID-19 en las personas mayores” sugiere que esto puede ser debido a condiciones subyacentes que afectan al 66% de las personas mayores de 70 años (16). En este estudio se le dio seguimiento a una cohorte de pacientes que, estando en igualdad de condiciones respecto al sexo y la edad, diferían solo en el antecedente de vacunación (a pesar de la disponibilidad del biológico como grupo prioritario).

En este sentido Reyes-Proaño ha mencionado que en la lucha contra la epidemia del Coronavirus (COVID-19), los pacientes con antecedentes de haber sufrido esta enfermedad pueden experimentar muchas complicaciones y padecer de algunas secuelas según sean los diferentes casos, entre los cuales se pueden presentar también, problemas de salud mental tales como estrés, ansiedad, síntomas depresivos, insomnio, negación, ira, temor y tener síntomas físicos específicos y una percepción pobre de la propia salud (34).

Las dos comorbilidades más frecuentes entre nuestra población fueron la hipertensión y la diabetes, la primera en un 52.2% en el grupo de los vacunados vs un 65.2% en el grupo de los no vacunados y la segunda en una frecuencia de 32.6% y 41.6% respectivamente. De acuerdo con un meta-análisis realizado por Plasencia et al, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de más de 3.5 veces en el riesgo (35). Mientras tanto, las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica se asocian a un incremento de aproximadamente dos a tres veces en el riesgo de una presentación clínica grave.

Por otro lado, se identificaron dos indicadores de severidad importantes, el primero relacionado con la presencia de una frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto y la segunda dirigida a la detección de una SpO₂ menor de 90%. Estos dos indicadores se manifestaron de manera diferente claramente entre los dos grupos de estudio, mientras en el grupo con antecedente de vacunación la frecuencia respiratoria se mantuvo en la mayoría de los casos por debajo de 30 por minuto y la saturación de oxígeno por encima de 90%, en el grupo de personas sin antecedente de vacunación se observó un fenómeno inverso, siendo mas frecuente la taquipnea y la baja saturación de oxígeno.

Estos hallazgos son sugestivos de la efectividad de la vacunación, ya que se ha mencionado que uno de los indicadores de gravedad asociados a COVID-19 es el fenómeno conocido como hipoxia feliz, una de las hipótesis en este sentido la han planteado Dhont et al, teniendo en cuenta que la coagulación de la sangre es habitual en los casos más graves de coronavirus, es que esta podría producirse en los pulmones tras una reacción inflamatoria en la red de finos vasos sanguíneos. Esto desembocaría en una cascada de proteínas que promueve la hipercoagulación y evita que se oxigene adecuadamente (36). Dhont et al, mencionan que es posible conservar la saturación parcial de oxígeno en las muestras de sangre arterial a pesar de la baja presión parcial de oxígeno, debido al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina inducida por la hiperventilación provocada por la hipoxemia, así como a las posibles interacciones virales directas con la hemoglobina. Esto explicaría de alguna manera, los hallazgos encontrados en este estudio al respecto de la taquipnea y la disminución en la SpO₂, especialmente en los pacientes no vacunados.

En lo referente a la frecuencia de pacientes referidos a segundo nivel de atención, las diferencias entre los grupos de estudio son claras, cuantificando una cantidad de referencias mayor en el grupo donde no hubo antecedente de vacunación. En este sentido, coincidimos con otros autores como Thathai et al, quienes realizaron un estudio en 100 pacientes infectados por COVID-19, 49 de ellos solo habían recibido la primera dosis de la vacunación, mientras el resto contaba con ambas dosis (37). El grupo que solo recibió una dosis desarrolló una infección leve en un 42.8% de los casos mientras que el 32.65% desarrolló

una infección clínica grave, en cambio el grupo que recibió ambas dosis desarrolló en un 80.3% una infección leve y solo un 11.7% refirió sintomatología grave. Thathai et al, reportaron una mortalidad del 7.8% en los pacientes que recibieron dos dosis de vacunas mientras que este porcentaje se elevó al 16.33% con solo una dosis de vacunación.

Los hallazgos obtenidos en este estudio confirman los reportes de Thathai (37), en cuanto a la reducción de los porcentajes de pacientes hospitalizados de un 33.7% en quienes no tenían vacuna vs 7.9% en quienes tenían el antecedente de vacunación. De igual forma, en nuestro estudio identificamos una reducción en los porcentajes de defunción asociada a COVID-19, de un 15.7% en pacientes no vacunados a un 2.2% en pacientes con antecedentes de vacunación. El antecedente de vacunación disminuyó el riesgo de hospitalización con un RR de 0.233 (IC95% 0.10-0.5) y el riesgo de defunción con un RR de 0.143 (IC95% 0.03-0.61).

13. CONCLUSIONES

De los hallazgos derivados de este estudio podemos concluir que:

- Las comorbilidades más frecuentemente identificadas en pacientes con infección por COVID-19 individuos mayores de 60 años son la hipertensión arterial seguida de la diabetes tipo 2.
- El antecedente de vacunación disminuyó la frecuencia de hospitalización en un 25.8% con respecto a la población no vacunada
- El antecedente de vacunación disminuyó la frecuencia de defunción en un 13.5% con respecto a la población no vacunada
- El antecedente de vacunación representó un factor protector tanto para hospitalización como para defunción, el primero con un RR de 1.39 (IC95% 0.10 – 0.5) y el segundo con un RR de 0.143 (0.03 – 0.61).

14. SUGERENCIAS

La información que se derivó de este estudio reveló importantes hallazgos relacionados a los resultados de la vacunación, en uno de los grupos poblacionales más vulnerables (60 años y más), es indispensable continuar con los procesos de vigilancia, puesto que este fenómeno no tiene precedentes y la información generada servirá para la toma de decisiones en un panorama de salud que todavía no es muy favorecedor. El hecho de que se demuestren los resultados benéficos de la vacunación, fortalece los esfuerzos realizados por el gremio a nivel mundial, que con la debida divulgación generará mayor confianza en la población escéptica, que es la que hemos demostrado con un desarrollo menos favorable en el curso natural de su enfermedad. Se sugiere el reforzamiento de las campañas de promoción y acercamiento poblacional para conseguir mayor cobertura en una de las estrategias más efectivas contra esta pandemia, la vacunación.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra-Valdéz M. COVID-19. From pathogenesis to high mortality in elderly patients with comorbidities. *Rev Haban Cienc Méd.* 2020; 19(3): p. e3379.
2. Pfizer-BioNTech. World Health Organization. [Online].; 2021 [cited 2021 Sept 6. Available from: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323.
4. World Health Organization. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2021 [cited 2021 Sep 6. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.
5. Fehr A, Perlman S. Coronavirus: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015; 1282: p. 1-23.
6. Vargas-Lara A. SARS-Cov-2. *Neumol Cir Torax.* 2020; 79(3): p. 185-196.
7. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID- 19 and the possibility of fecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(9): p. 843-851.
8. Adhikar S, Meng S, Wu Y, Mao Y, YE R, Wang Q. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): p. 29.
9. Consenso Interinstitucional. Guía Clínica para el tratamiento de la COVID.19 en México (Actualización 2 agosto 2021). Gobierno de México. 2021 Ago.
10. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: p. 533-34.
11. Weinberg G, Szilagyi P. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J infect Dis.* 2010; 201: p. 1607-10.

12. Basta N, Halloran M, Matrajt L, Longini I. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: p. 1343-52.
13. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine.* 2013; 31: p. 5634-42.
14. Velázquez R, Linhares A, Muñoz S. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr.* 2017; 17(14).
15. Wagner A, Weinberger B. Vaccines to prevent infectious diseases in the older population: immunological challenges and future perspectives. *Front Immunol.* 2020; 11: p. 717.
16. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. World Health Organization. [Online].; 2021 [cited 2021 Sep 6. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.
17. Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020.
18. Docherty A, Harrison E, Green C. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective. observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: p. m1985.
19. Arons M, Hatfield K, Reddy S. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and transmission in a skilled nursing facility. *N England J Med.* 2020; 382: p. 2081-90.
20. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 pandemic planning scenarios. .
21. Hodgson S, Mansatta K, Mallet G, Harris V, Emary K, Pollard A. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet.* 2021 Feb; 21: p. e24-36.

22. Allsup S, Gosney M. Difficulties of recruitment for a randomised controlled trial involving influenza vaccination in healthy older people. *Gerontology*. 2002; 48: p. 170-73.
23. Cassidy E, Baird E, Sheikh J. Recruitment and retention of elderly patients in clinical trials: issues and strategies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9: p. 136-40.
24. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: p. CD001269.
25. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: p. CD004876.
26. Velavan T, Pollard A, Kremsner P. Herd immunity and vaccination of children for COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 98: p. 14-15.
27. Sadoff J, Le Gars G, Shukarev, D, Heerwegh C, Truyers AM, de Groot J, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New Eng J Med*. 2021 Jan; 384(19): p. 1824-1835.
28. Anderson E, Roupheal N, Widge A, Jackson L, Roberts P, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2. *N Eng J Med*. 2020 Dec; 383(25): p. 2427-2438.
29. Logunov D, Dolzhikova I, Shcheblyakov D, Tukhvatulin A, Zubkoba O, Dzharullaeva A, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb; 397(10275): p. 671-681.
30. Palacios R, Gonzalez-Patiño E, Oliveira R, Tilli M, Paula A, Zeng G, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a. *Trials*. 2020 Oct; 15(21).
31. Suero L, Valencia S, Jara G, Quishpe AA. La mejor evidencia científica, ante la pandemia de SARS-Cov-2. *Mediciencias UTA*. 2020 Feb; 4(2): p. 3-29.

32. Zimmer C, Corum J, Wee S. Coronavirus vaccine tracker. New York Times. 2020.
33. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and de U.K. Lancet. 2020 Dec; 6736(20): p. 32661-1.
34. Reyes-Proañó I, Navarrete-Moncayo J, Tirado- Sanchez I et al, Complications and sequels in patients with a background of covid 19. 2021;7(4):113-135.
35. Plasencia-Urizarri T, Aguilera-Rodriuez R, Almaguer-Mederos L, Comorbidities and clinical severity of COVID-19: systematic review and meta-analysis. Rev haban cienc méd. 2021;19(sUPL):e3389
36. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. Respir Res. 2020 Jul 28;21(1):198. doi: 10.1186/s12931-020-01462-5. PMID: 32723327; PMCID: PMC7385717.
37. Thathai A, Gahlot R, Gahlot NK, B R, Singh MM, Prakash P, Singh VP, Bajaj H, Kochar A, Kochar SK. Study of COVID-19 Infection, its Severity and Outcome in COVID-19 Vaccinated People at Tertiary Health Care Center, North West Rajasthan. J Assoc Physicians India. 2021 Sep;69(9):11-12. PMID: 34585884.