Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Título de la tesis

Factores asociados a la morbimortalidad de pacientes hospitalizados por SARSCOV2 postvacunados vs COVID 19 en Hospital Regional ISSSTE Puebla en el periodo 2021, estudio de casos y controles.

Para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

Presenta

Dr. Eleazar Altamirano Martínez

Asesores Expertos: Dr. Víctor Cortés Sánchez, y Gabriela Hernández Olvera.

Asesor Metodológico: M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero
Jefatura de Investigación

Número de registro: **221.2021**
Puebla de Zaragoza a 07 de Diciembre de 2023

DEDICATORIA

A mi familia: a todos los que forman parte de mi familia, gracias a todos ustedes, ya que con su amor y paciencia han sido gran parte de este gran logro. Cada uno de ustedes han sido testigos de lo difícil que ha sido este camino. La pandemia fue algo que reforzó nuestros lazos de familia, fue una época muy difícil, pero se ha logrado. A lo largo de estos 4 años directa o indirectamente me he sentido apoyado. Hoy se culmina un capítulo más en mi vida y quiero que sepan que sin ustedes no lo hubiera logrado. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa e hijos: Quienes han sido mi motor para poder lograr mi sueño de ser especialista, a ustedes que han estado de manera incondicional, que con sus palabras han hecho que este camino haya sido menos complicado, les agradezco porque este logro no hubiera sido posible sin su apoyo.

A mis padres: ustedes que han estado día y noche, que han sido testigos del esfuerzo y lo difícil que ha sido todo este recorrido, ustedes que con sus palabras, consejos y su ejemplo siempre me han guiado para que pueda ser posible este gran logro. Gracias por su amor incondicional.

A mis hermanos, gracias por apoyarme, por creer en mí, por escucharme en los momentos más difíciles.

A mi compañero Diego, que es un gran compañero y amigo que me brindo siempre su apoyo en los momentos más difíciles en este largo camino llamado residencia, quien todos los días tenía palabras de aliento para no desistir. Quien fue un gran apoyo para poder lograr terminar este trabajo.

A mis profesores: gracias por sus enseñanzas, por sus llamadas de atención, por siempre estar a mi lado para guiarme y corregirme, ya que sin su apoyo no hubiera llegado hasta este día.

Al Hospital Regional ISSSTE: gracias por acogerme todos estos años y dejarme aprender todo lo que ahora se, ya que desde el primer día que llegue siempre me sentido en casa, te voy a extrañar, siempre te llevare en mi corazón.

Autorización

Dr. Arsenio Torres Delgado
Director Médico

Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar
Coordinación de enseñanza e investigación

M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero
Jefatura de Investigación

Dr. Víctor Cortés Sánchez, y Gabriela Hernández Olvera.
Asesor Experto

Dr. Eleazar Altamirano Martínez.
Tesista

ÍNDICE

RESUMEN 1
INTRODUCCIÓN 4
ANTECEDENTES 5
Planteamiento del Problema 9
Objetivos 10
Objetivo general 10
Material y Métodos 11
Población de estudio 11
Definición del grupo control 11
Definición del grupo a intervenir 11
Criterios de inclusión 11
Criterios de exclusión. 11
Tipo de muestreo. 11
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra 12
Descripción operacional de las variables. 12
Técnicas y procedimientos empleados 15
Procesamiento y análisis estadístico. 15
ASPECTOS ÉTICOS. 16
RESULTADOS 17
DISCUSIÓN 22
CONCLUSIONES 25
Conclusiones específicas 25
Conclusión general 26
Bibliografía 27

RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha convertido en una pandemia mundial. Según el Panel de control del coronavirus de la Organización Mundial de la Salud, se han producido 651.918.402 casos confirmados y 6.656.601 muertes en todo el mundo hasta el 23 de diciembre de 2022.(Zhang et al., 2023).

La falta de protocolos y tratamientos establecidos al principio fue, sin duda, un obstáculo significativo que resultó en pérdida de vidas. Sin embargo, la respuesta global de médicos e investigadores, con un enfoque en la experimentación y el desarrollo de tratamientos y vacunas, fue inspiradora.

A medida que ha transcurrido el tiempo, estos esfuerzos han dado como resultado avances sustanciales en el manejo y la prevención de la enfermedad. Este progreso no solo ha ofrecido esperanza sino que también ha mejorado las perspectivas generales en la lucha contra la pandemia.

El primer caso de COVID-19 se detectó en México el 27 de febrero de 2020 (Suárez et al., 2020). Con lo que inicio un estado de alerta sanitaria en nuestro pais, la falta de infraestructura en los servicios, hizo vernos vulnerables ante esta enfermedad. Al no haber un protocolo ni tratamiento establecido, lo unico que podria disminuir la mortalidad causada era la vacunación. Fue el dia 24 de Diciembre del año 2020 que inicio la vacunación, primero al personal de salud seguido de adultos mayores de 65 años, con el paso de los dias se fue inmunizando a toda la población, sin embargo no se sabia que tan eficaz podria ser la misma vacuna. Por lo que hubo la necesidad de realizar estudios para investigar el curso de la enfermedad en pacientes vacunados, asi como cuales eran los factores de riesgo que afectaban el curso de la enfermedad.

En México hasta el 24 de julio de 2021, el 18.58% de la población había recibido vacunación completa con vacunas contra COVID-19 y el 32.72% habia recibido al menos una de las dosis de las diferentes vacunas que se aplican actualmente.

Las vacunas han mostrado protección óptima contra la COVID-19. Sin embargo, se han reportado infecciones por SARS-Cov-2 en personas que han recibido una o incluso dos dosis de la misma (Porto et al., 2021).

Objetivo

Comparar los factores asociados a la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 previamente vacunados y su desenlace clinico.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo. Los datos se recabaron directamente del expediente clínico, físico y electrónico en el periodo enero a diciembre del año 2021.

Resultados

Se estudiaron un total de 118 pacientes internados en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, que se encontraban en el área de Medicina Interna cursando la infección por SARS-CoV-2. Del total de la muestra las mujeres representan el 39% y los hombres el 61%, el numero de paciente vacunados fue del 47% las vacunas aplicadas correspondían a las farmacéuticas Pfizer con un 28.5%, AstraZeneca 28.5 %, Cansino 23.2 % y Sinovac 21.4%. Dentro de las comorbilidades que contaban se encuentran la Diabetes tipo 2 con un 48%, Hipertensión Arterial Sistémica con un 38%, Dislipidemia 28%, obesidad 24% y tabaquismo con un 15 %. El indice de mortalidad aumento en pacientes que requirieron intubación orotraqueal con un 39% y alcanzaba un 59 % en aquellos que con Diabetes tipo 2. En pacientes vacunados no hubo alguna diferencia en el indice de mortalidad. La principal complicación fue la lesión renal aguda con un 59%, y dentro de los factores de riesgo relacionado fueron el sexo femenino (77.2%), la Diabetes tipo 2 (65.9%) y la Hipertensión Arterial Sistemica (65%).

Conclusión

Se identificó que los factores asociados a mortalidad de pacientes con COVID-19, fueron padecer Diabetes tipo 2 y la necesidad de requerir intubación orotraqueal. La observación de la lesión renal aguda y sus conexiones con el sexo femenino, la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica también proporciona una comprensión más completa de las complicaciones en pacientes hospitalizados. Sin embargo nuestro estudio no mostro que el estar vacunado jugara un papel protector en relación a la mortalidad.

INTRODUCCIÓN

El sindrome respiratorio agudo causado por el SARS-CoV-2, ha tenido un impacto significativo a nivel mundial, convirtiéndose en una pandemia. Los números que proporciona, con más de 651 millones de casos confirmados y más de 6.6 millones de muertes hasta diciembre de 2022, reflejan la magnitud de la enfermedad y sus consecuencias.

A principios de la pandemia, no existia un plan a seguir en ninguna parte del mundo ni un tratamiento específico contra la COVID-19, la mayoría de los países recomendaron medidas preventivas tales como el aislamiento, el distanciamiento social, el uso de cubrebocas, lavado de manos. Posterior al descubrimiento de las vacunas, se sumo como una medida de prevención.

Por circunstancias de pandemia, las vacunas se desarrollaron a una velocidad muy rápida de tal manera que la aceptación, seguridad y eficacia de las mismas se encuentran en una continua evaluación (Sallam, 2021). En el caso de México, hasta junio de 2021, los reportes de aceptación en la población, de la vacuna contra la COVID-19, fue en promedio del 76% (Lazarus et al., 2021).

Es comprensible que a pesar del impacto positivo de la vacunación en la evolución de la enfermedad, las comorbilidades continúen siendo un factor crítico que afecta la progresión clínica en algunos pacientes. Observar y comprender cómo ciertas comorbilidades se relacionan con desenlaces más graves es fundamental para la atención y gestión de estos casos. Este enfoque específico puede proporcionar información valiosa sobre la identificación temprana de riesgos y la implementación de estrategias de tratamiento más efectivas para aquellos con comorbilidades particulares.

El propósito de nuestro estudio fue observar la evolución clinica y el indice de mortalidad en pacientes con SARS-Cov-2 internados en el area de Medicina Interna del Hospital Regional ISSSTE Puebla. Cuales son las principales conmorbilidades asociadas con el aumento de la mortalidad y que efectos tuvo la vacuna dentro de la evolución y la mortalidad.

ANTECEDENTES

Antecedentes generales

Tipos de vacuna contra SARS-CoV-2

La mayoría de las vacunas contra SARS-CoV-2, consideran como principal inmunógeno del virus a alguna estructura de la proteína Spike (espícula), es decir la subunidad 1 (la cual contiene un dominio de unión a receptor, también llamado RBD), la subunidad 2 (la cual contiene una zona de anclaje a transmembrana) o bien toda la proteína completa ya que es el principal sitio de interacción con los receptores ACE-2 de nuestras células (Bok et al., 2021a)

La diabetes tipo 2 y su rol en la infección por SARS-Cov-2

La diabetes tipo 2 se asocia con un estado de inflamación crónica inducida por un exceso de tejido adiposo visceral. Esta condición afecta la regulación homeostática de la glucosa y la sensibilidad periférica a la insulina. La hiperglucemia crónica y la inflamación pueden determinar una respuesta inmune anormal e ineficaz. (Rey-Reñones et al., 2022)

La susceptibilidad al SARS parece depender principalmente de la afinidad del pico para unirse a los receptores ACE2 del huésped (ACE2r) en los tejidos diana en el paso inicial de unión viral. Una posible explicación de un vínculo entre la hiperglucemia y los niveles de ACE2r en la gravedad de la enfermedad COVID-19 podrían ser los posibles cambios en la glicosilación de ACE2r y la glicosilación de la proteína de pico viral. Ambos, posiblemente como resultado de una hiperglucemia no controlada, pueden alterar la unión de la proteína de pico viral a ACE2r y el grado de respuesta inmune al virus. (Rey-Reñones et al., 2022)

Lesión renal aguda.

La lesión renal aguda (LRA) puede aumentar la gravedad de la enfermedad, la duración de la hospitalización y la mortalidad de los pacientes con COVID-19. Los factores de riesgo comunes para la LRA incluyen la edad, la enfermedad renal crónica, sepsis y

fármacos nefrotóxicos. Sin embargo, la relación precisa entre estos indicadores y la IRA relacionada con la COVID-19 sigue sin estar clara, y las investigaciones pertinentes están relativamente histéricas.(Zhang et al., 2023)

Un metaanálisis reciente de 60 artículos informó una incidencia combinada de LRA entre pacientes con COVID-19 del 19,45 % y una mortalidad en pacientes con LRA del 54,24 %. (Zhang et al., 2023)

Tipos de vacunas.

Se han desarrollado al menos 100 vacunas diferentes contra COVID y actualmente existen 23 aceptadas y aplicándose en todo el mundo (Shrotri et al., 2021). En México las vacunas que se han aplicado son Pfizer, AstraZeneca, Cansino, Sinovac, Jansen, Sputnik V y Moderna. En la Tabla 1 se resumen las características más relevantes de estas vacunas.

Tabla 1 Vacunas aplicadas en México y sus principales características:

Plataforma	Farmacéutica	Proteína Objetivo	Dosis requeridas
RNA mensajero	Pfizer/Biontec	El total de la proteína S	Dos dosis con al menos 21 días de separación
RNA mensajero	Moderna	El total de la proteína S	Dos dosis con al menos 28 días de separación
Vector viral (adenovirus de Chimpance)	AstraZeneca/Oxford	Proteína S en la subunidad que se anclada a transmembrana	Dos dosis con al menos 28 días de separación
Vector viral (adenovirus humano)	Jansen	El total de la proteína S	Una sola dosis

Virus inactivado	Sinovac/China	El total del virus inactivado con hidróxido de aluminio como adyuvante.	Dos dosis con diferencia de14 a 28 días
Vector viral (adenovirus humano)	Cansino/China	El total de la proteína S	Dosis única
Vector viral (adenovirus humano)	Sputnik/Rusa	El total de la proteína S	Dos dosis con al menos 21 días de separación

Adaptado de: (Baraniuk, 2021) (Bok et al., 2021b)

Antecedentes específicos

Efectividad de protección.

La respuesta inmune a las vacunas depende de diversos factores, por lo cual la protección de las vacunas contra COVID es diferente en las diversas poblaciones, los estudios reportan diferentes eficacias para las distintas vacunas:

Pfizer/Biontech: protección del 64% al 99% para las formas graves, protección contra las variantes alfa, beta y gamma 60% al 80%, y protección contra la variante Delta entre el 79 al 88% (Wallace et al., 2021), y con efectos adversos graves en un 0.4% a 1.2% (Fiolet et al., 2021).

Moderna: protección del 68% al 99% para las formas graves y protección contra las variantes alfa, beta y gamma del 79 al 96% (Wallace et al., 2021), con reacciones adversas graves de 0.6% (Fiolet et al., 2021).

AstraZeneca: protección contra las variantes alfa del 66% al 92% y contra la variante delta del 60% (Corchado-Garcia et al., 2021a), con reacciones adversas graves del 0.6% (Fiolet et al., 2021).

Jansen: protección del 77% contra formas graves (Corchado-Garcia et al., 2021b), y eventos adversos graves en un 0.4% (Fiolet et al., 2021).

Soutnik V: protección del 94.4% al 100% contra las formas graves (Fiolet et al., 2021).

Cansino: reportan protección contras la forma grave en un 90% esto a los 28 días después de la dosis (Fiolet et al., 2021).

Sinovac: reportan protección del 65 al 83% (Fiolet et al., 2021).

Efectividad de la vacuna en poblaciones con algún inmunocompromiso

La adecuada producción de anticuerpos y linfocitos T neutralizantes, se puede ver comprometida en diversas poblaciones que están bajo tratamiento con inmunosupresores, tales como recipientes de trasplantes(Boyarsky et al., 2021), hemopatías malignas y enfermedades reumáticas. Los inmunosupresores relacionados son esteroides, rituximab, micofenolato de mofetilo y abatacept (Braun-Moscovici et al., 2021).

Con estos antecedentes se ha propuesto que las personas con inmunocompromiso puedan recibir una tercera dosis ya que podrían incrementar la seroconversión y al mismo tiempo la respuesta inmune celular neutralizante (Massa et al., 2021).

Por otro lado, otras comorbilidades se han relacionado con una baja producción de anticuerpos neutralizantes tras la aplicación de la vacuna Pfizer, la obesidad, el tabaquismo, la dislipidemia y la hipertensión han mostrado menor respuesta inmune (Watanabe et al., 2021).

En el caso de Diabetes mellitus en un estudio preliminar, se muestra que la seroconversión a las vacunas es más tardía o no se presenta al compararse con personas sin Diabetes (Pal et al., 2021).

En nuestro hospital, las comorbilidades que se han asociado con la mortalidad por COVID-19, son Diabetes, HAS y Obesidad (Galvez-Romero et al., 2021), razón por la cual es pertinente conocer la evolución clínica de los pacientes hospitalizados por COVID-19 y que previamente recibieron alguna de las vacunas contra SARS-CoV-2.

Planteamiento del Problema

En todo el mundo se reportarón repuntes intermitentes de contagios y muertes por COVID-19. Las manifestaciones de enfermedad grave se reportarón principalmente en las personas que no habian sido vacunadas. Destaca en otro sentido que también personas que se vacunaron requirieron hospitalización e incluso, también fallecieron.

Hay reportes que tras la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV-2, sugieren que diversas enfermedades que comprometen el sistema inmune se asocian con una pobre respuesta para la producción de anticuerpos o linfocitos T neutralizantes contra el virus SARS-CoV-2.

Por lo cual nace la pregunta de investigación:

¿Cuál es la evolución clínica de personas hospitalizadas por COVID-19, que presentaban alguna comorbilidad y cuales son las principales complicaciones presentaron los pacientes hospitalizados?

Objetivos

Objetivo general

Comparar los factores asociados a la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 previamente vacunados y su desenlace, en el año 2021.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de pacientes hospitalizados por COVID-19.
2. Comparar el desenlace de la enfermedad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 entre pacientes con y sin alguna comorbilidad.
3. Conocer si el antecedente de vacunacion contra COVID-19 tiene relevancia en el desenlace final de la enfermedad.

Material y Métodos

- Diseño del estudio.
- Se trata de un estudio de casos y controles.
- Objetivo: comparativo.
- Intervención del investigador: observacional
- Temporalidad: transversal.
- Direccionalidad: retrospectivo
- Conformación de grupos: homodémico.

Población de estudio

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla que requieran hospitalización por COVID-19.

Definición del grupo control

Pacientes hospitalizados por COVID-19 con y sin comorbilidades.

Definición del grupo a intervenir

Pacientes hospitalizados por COVID-19 previamente vacunados y con alguna comorbilidad tal y como Diabetes mellitus, Hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, fármacos inmunosupresores, enfermedad reumática o neoplásica.

Criterios de inclusión

- Sin distinción de sexo
- Edad mayor a 18 años y menores de 75 años.
- Todo paciente hospitalizado por COVID-19.

Criterios de exclusión.

- Expedientes que no tengan las variables requeridas.

Tipo de muestreo.

Muestro por conveniencia, se tomará en consideración a los pacientes hospitalizados con las características de interés durante el período de estudio.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Hasta el año 2021 se desconocia la diferencia de la morbimortalidad en pacientes postvacunados con alguna comorbilidad en comparación con quien no tiene comorbilidad. Al 10 de agosto se reportó que en México el 39% de la población habia sido vacunada con al menos una dosis.

Para nuestro estudio de casos y controles se consideraron por conveniencia 118 pacientes.

Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Sexo	Rasgos característicos fenotipos que definen a una persona como hombre o mujer	Rasgos característicos fenotipos que definen a una persona como hombre o mujer	Nominal dicotómica	0= hombre 1= mujer	Expediente clínico
Edad	Tiempo de edad en años	Tiempo de edad en años	Numérica continua	Edad en años	Expediente clínico
Tipo de vacuna contra COVID-19	Vacunas que transportan proteína S de SARS-CoV-2, pueden tener como plataforma RNAm o bien adenovirus	Las vacunas aplicadas a la población derechohabiente durante el período de estudio	Nominal politómica	1= Pfizer 2= AstraZeneca 3= Sinovac 4= Cansino 5= Sputnik 6= Moderna	Certificado de vacunación
Inmunización contra COVID-19	Aplicación de alguna de las vacunas con esquema completo	Aplicación de alguna de las vacunas con esquema completo	Nominal ordinal	0= sin vacuna 1= esquema incompleto 2= esquema completo	Certificado de vacunación

Diabetes Tipo 2	Enfermedad caracterizada por elevación de la glucosa con hemoglobina glucosilada arriba de 6.5 %	Antecedente de padecer Diabetes y que se encuentre en manejo médico	Nominal dicotómica	0= No padece Diabetes 1= Sí padece Diabetes	Expediente clínico
Hipertensión arterial sistemica.	Tensión arterial por arriba de 140/90 en el curso de por lo menos 4 semanas	Antecedente de padecer Hipertensión bajo tratamiento con algún antihipertensivo	Nominal dicotómica	0= no padece Hipertensión 1= sí padece hipertensión	Expediente clínico
Tabaquismo	Consumo de tabaco	Consideraremos el antecedente de consumo de tabaco en el último año	Nominal dicotómica	0= sin tabaquismo 1= con tabaquismo	Expediente clínico
Obesidad	Estado proinflamatorio en el cual el IMC es mayor a 30 kg/m^2	Consideraremos a los pacientes que se encuentren en obesidad	Nominal dictómica	0= sin obesidad 1= con obesidad	Expediente clínico
Uso crónico de inmunosupresores	Uso continuo de por lo menos un mes de algún inmunosupresor tal como esteroides, inhibidores de calcineurina, metrotexato, inhibidores de 6-mercaptopurina o bien algún biológico (anticuerpo monoclonal).	Uso continuo de por lo menos un mes de algún inmunosupresor tal como esteroides, inhibidores de calcineurina, metrotexato, inhibidores de 6-mercaptopurina o bien algún biológico (anticuerpo monoclonal).	Nominal dicotómica	0= sin uso de inmunosupresores 1= con uso de inmunosupresores	Expediente clínico
Lesión renal aguda	Elevación de los azoados con	Elevación de los azoados con	Nominal dicotómica	0= sin falla renal	Expediente clínico

	disminución de los volúmenes urinarios.	disminución de los volúmenes urinarios relacionado con la infección por SARS-COV-2		1= con falla renal	
Dislipidemia	Elevación de colesterol y/o triglicéridos	Antecedente de padecer dislipidemia	Nominal dicotómica	0= sin dislipidemia 1= con dislipedemia	Expediente clínico
Hipertransaminasemia	Elevación de las enzimas hepáticas	Elevación de las enzimas hepáticas	Nominal dicotómica	0= sin elevación de transaminasas 1= con elevación de transaminasas	Expediente clínico
Daño pulmonar por radiografía	Intensidad de daño pulmonar medido a través de radiografía simple	Grado de daño pulmonar evidenciado por radiografía	Nominal ordinal		Brixia Score
Gravedad clínica	Intensidad de compromiso respiratorio	Intensidad de compromiso respiratorio por SARS-Cov_2	Nominal dicotómica		
Intubación	Estado grave del paciente, que requiere asistencia mecánica ventilatoria	Estado grave del paciente infectado por SARS-CoV-2, que requiere asistencia mecánica ventilatoria	Nominal dicotómica	0= sin intubación 1= con intubación	Expediente clínico
Mortalidad	Porcentaje de pacientes que fallecen	Porcentaje de pacientes que fallecen por complicaciones de COVID-19 durante su hospitalización	Nominal dicotómica	0= vivo 1= muerto	Expediente clínico

Técnicas y procedimientos empleados

Se realizo una búsqueda de pacientes que se encontraban internados en el Hospital Regional ISSSTE y que cursaban con neumonía por COVID-19 en el periodo enero a diciembre del año 2021, posteriormente basándonos en la información del expediente clínico fuimos realizando la base de datos, los datos tomados en cuenta fueron el estatus de vacunación, numero de vacunas, farmacéutica, presencia de alguna comorbilidad, la evolución clínica y complicaciones. Al final se realizó una comparación entre las principales comorbilidades y su relación con la mortalidad y la evolución de la enfermedad.

Procesamiento y análisis estadístico.

Los datos fueron procesados programa Excel y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 25.

Para la estadística descriptiva, las variables numéricas serán expresadas en promedio, desviación estándar, cuartiles y rangos. Las variables nominales serán expresadas en frecuencias y porcentajes.

Para la estadística inferencial de la asociación de las comorbilidades con la morbimortalidad, se empleará Chi cuadrada con un valor de $p<0.05$ como significancia estadística, así como se calculará una OR (razón de momios) con IC al 95%.

En el caso de las variables numéricas, empleamos t de student con un valor de $p<0.05$ como significancia estadística.

ASPECTOS ÉTICOS.

Se tomaron en consideración y respetaron los estatutos internacionales y nacionales en materia de investigación.

La ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana en materia de Investigación.

El protocolo para su aprobación se sometió a evaluación por parte de los comités de investigación y ética en investigación de nuestro Hospital.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 118 pacientes internado en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, hospitalizados en el área de Medicina Interna por COVID-19. Del total de la muestra las mujeres representan el 39% y los hombres el 61%, el numero de paciente vacunados fue del 47% y el promedio de dosis de vacunas con las que contaba fue de 1 dosis, las vacunas aplicadas correspondían a las farmacéuticas Pfizer con un 28.5 %, AstraZeneca 28.5 %, Cansino 23.2 % y Sinovac 21.4 %. Dentro de las comorbilidades que contaban se encuentran la Diabetes tipo 2 con un 48%, Hipertensión Arterial Sistémica con un 38%, Dislipidemia 28%, obesidad 24% y tabaquismo con un 15 %. El promedio de días desde el inicio de los síntomas fue de 10 ± 5.4 días y el promedio de días hospitalizados fue de 13 ± 8.7 días, la edad promedio de los pacientes fue de 61 ± 14.5 años. El indice brixia fue de 11.1 Durante el tiempo de hospitalización lo pacientes cursaron con distintas complicaciones como lesión renal aguda con un 37%, intubación orotraqueal 26% e hipertransaminasemia 9%. El indice de mortalidad aumento en pacientes que se encontraban con ventilación mecanica avanzada y con Diabetes tipo 2. Sin embargo el no presentar diabetes tipo 2 conlleva a un buen pronostico con un OR de 0.5 (IC 0.2-1) con una p=0.05 y tambien el no haber requerido intubación orotraqueal con un OR de 0.3 (IC 0.1-0.7) con una p=0.003 En pacientes vacunados no hubo alguna diferencia en el índice de mortalidad.

La lesión renal aguda fue una de las principales complicaciones, con un 37%, y los factores de riesgo que se asociaron a esta complicacion fue el sexo femenino (77%) , la Diabetes tipo 2 (65.9%) y la Hipertensión Arterial Sistemica (65%).

Tabla 1. Factores asociados a la morbimortalidad en pacientes hospitalizados por SARS COV2 postvacunados contra COVID-19

VARIABLE	n= 118 FCIA (%)	n= 118 $\bar{x}$ ± DE
GRUPO DE ESTUDIO **VACUNADOS** **NO VACUNADOS**	57 (47.4) 61 (52.5)	
SEXO **HOMBRE** **MUJER**	72 (61) 46 (39)	
DIABETES TIPO 2	57 (48)	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	46(38)	
DISLIPIDEMIA	33 (28)	
OBESIDAD	28 (24)	
TABAQUISMO	18 (15)	
LESIÓN RENAL AGUDA	44 (37)	
HIPERTRANSAMINASEMIA	10 (9)	
INTUBACIÓN OROTRAQUEAL	29 (26)	
USO DE INMUNOSUPRESORES	4 (3.4)	
MORTALIDAD	46 (39)	
EDAD EN AÑOS		61.3 ± 14.6
DOSIS DE VACUNA		0.9 ± 0.93
DIAS DE INICIO DE SÍNTOMAS		10 ± 5.4
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA		13 ± 8.7
BRIXIA SCORE		11.1 ± 2.7

Tabla 2. Factores asociados mortalidad en pacientes con COVID y posvacunados

VARIABLE	DEFUNCIÓN n= 46 FCIA (%)	VIVOS n= 72 FCIA (%)	ORP ($IC_{95\%}$)	* *P*
SEXO				
MUJER	28 (60.9)	44 (61)	1 (0.5 a 2.1)	0.6
HOMBRES	18 (39.1)	28 (39)		
RECIBIÓ VACUNA CONTRA COVID	22 (48)	34 (47)	1 (0.5 a 2)	0.9
NO REQUIRIÓ INTUBACIÓN	28 (61)	61 (85)	0.3 (0.1 a 0.7)	0.003
AUSENCIA DE DIABETES	19 (41)	42 (58)	0.5 (0.2 a 1)	0.05
HIPERTENSIÓN	21 (45.6)	35 (48.6)	1.1 (0.5 a 2.4)	0.5
TABAQUISMO	9 (19.5)	9 (12.5)	0.6 (0.2 a 1.6)	0.3
OBESIDAD	8 (17.3)	20 (27.7)	1.8 (0.7 a 4.6)	0.1
INMUNOSUPRESORES	1 (2)	3 (4)	1.9 (0.2 a 18.9)	0.5

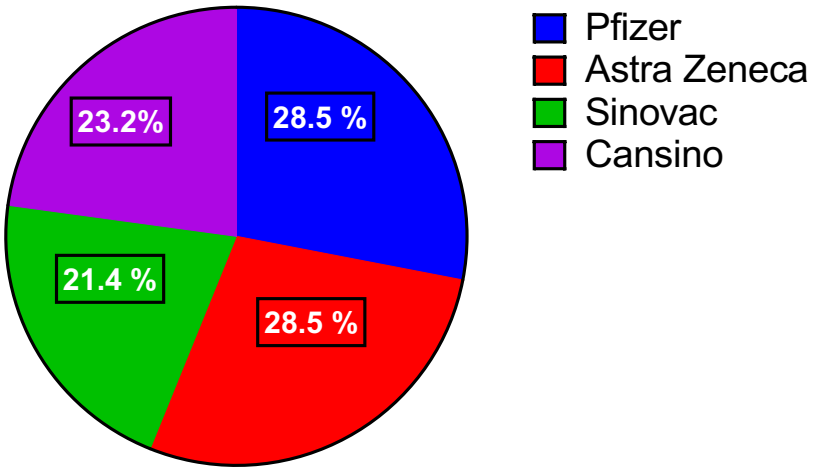
* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p<0.05$. OR (Razón de Momios)

Tabla 3. Factores asociados a lesión renal aguda en pacientes con COVID y posvacunados

VARIABLE	CON LESIÓN RENAL n= 44 FCIA (%)	SIN LESIÓN RENAL n= 74 FCIA (%)	ORP ($IC_{95\%}$)	* *P*
SEXO				
MUJER	34 (77.2)	38 (51.3)	0.3 (0.13 a 0.71)	0.005
HOMBRES	10 (22.7)	36 (48.6)		
RECIBIÓ VACUNA	26 (59)	30 (40.5)	2 (1 a 4.5)	0.05
INTUBACIÓN	9 (20.4)	20 (27)	0.7 (0.3 a 1.7)	0.4
DIABETES	29 (65.9)	28 (37.8)	3.2 (1.5 a 6.9)	0.003
HIPERTENSIÓN	29 (65)	27 (36)	3.4 (1.5 a 7.4)	0.002
TABAQUISMO	8 (18.1)	10 (13.5)	1.4 (0.5 a 3.9)	0.5
OBESIDAD	7 (16)	21 (28.3)	0.4 (0.18 a 1.2)	0.1
INMUNOSUPRESORES	1 (2)	3 (4)	0.6 (0.6 a 5.5)	0.6

* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p<0.05$. OR (Razón de Momios)

Gráfico 1. Porcentaje de vacunas contra COVID en pacientes hospitalizados por insuficiencia respiratoria secundaria a COVID-19 durante la segunda ola de contagios, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Puebla



n= 56

DISCUSIÓN

Es crucial entender cómo las comorbilidades y ciertos factores, como la necesidad de intubación, pueden influir en el índice de mortalidad en pacientes con COVID-19. También es significativo destacar la lesión renal aguda como la principal complicación, con factores de riesgo específicos como el género femenino y la presencia de enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica. Estos hallazgos proporcionan información valiosa para la comprensión y gestión de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo específicos.

Entender los factores de riesgo que influyen en la evolución y desenlace de pacientes con COVID-19 plantea un desafío crucial en la atención a esta enfermedad. Identificar las condiciones preexistentes que impactan significativamente en el desarrollo y pronóstico se vuelve primordial. En nuestro estudio, observamos que el género, la diabetes tipo 2, la necesidad de intubación orotraqueal y la hipertensión arterial desempeñaron roles fundamentales en la progresión de los pacientes infectados con COVID-19.

La diabetes representa una de las enfermedades crónicas más prevalentes en todo el mundo y aumenta significativamente el riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con COVID-19. La diabetes tipo 2 se asocia con una inflamación crónica de bajo grado inducida por un exceso de tejido adiposo visceral. Esta condición inflamatoria afecta la regulación homeostática de la glucosa y la sensibilidad periférica a la insulina. La hiperglucemia crónica y la inflamación pueden determinar una respuesta inmune anormal e ineficaz. (Rey-Reñones et al., 2022)

En relación con los comorbilidades, nos dimos a la tarea de comparar nuestros resultados con el siguiente estudio (Richardson et al., 2020); el tamaño de muestra fue de 5700 pacientes y las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (3.026, 56,6%), obesidad (1.737, 41,7%) y diabetes (1.808, 33,8%).

Entre los pacientes que fueron dados de alta o fallecieron (n = 2634), el 14,2% fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos, el 12,2% recibieron ventilación

mecánica invasiva, el 3,2% fueron tratados con terapia de reemplazo renal y el 21% fallecieron.(Richardson et al., 2020)

Es nuestro estudio los factores que se consideraron protectores con relación a la mortalidad fueron la ausencia de diabetes tipo 2 y el no haber requerido intubación orotrqueal, que contrasta con el estudio antes mencionado, en el cual el indice de mortalidad en paciente con intubación orotraqueal fue del 88.1%, en nuestro estudio fue del 39%.

La lesión renal aguda fue la principal complicacion en pacientes hospitalizados con un 37% y se relaciono con diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial. Comparamos nuestros resultados con el metanalisis (Zhang et al., 2023) en el cual las principales comorbilidades que se relacionaron a la lesión renal aguda fueron la insuficiencia cardica cronica, hipertensión arterial sistemica, enfermedad renal cronica y diabetes tipo 2.

Por ultimo en nuestros pacientes que se encontraban vacunados con al menos una dosis, en la cual el mayor porcentaje fue para Astra Zeneca con 28.5% y Pfizer con un 28.5%, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad, sin embargo en el estudio (Bernal et al., 2021) se comparó la eficacia de ambas vacunas, con BNT162b2, la eficacia de la vacuna alcanzó el 61 % (51 % a 69 %) entre 28 y 34 días después de la vacunación y luego se estabilizó. Con ChAdOx1-S los efectos se observaron de 14 a 20 días después de la vacunación, alcanzando una efectividad del 60% (41% a 73%) de 28 a 34 días, aumentando al 73% (27% a 90%) a partir del día 35. . Además de la protección contra enfermedades sintomáticas, se observó una reducción adicional del 43% (33% a 52%) en el riesgo de ingreso hospitalario y una reducción del 51% (37% a 62%) en el riesgo de muerte en aquellos que habían recibido una dosis de BNT162b2. Los participantes que habían recibido una dosis de ChAdOx1-S tuvieron una reducción adicional del 37% (3% a 59%) en el riesgo de ingreso hospitalario. El seguimiento fue insuficiente para evaluar el efecto de ChAdOx1-S sobre la mortalidad. Combinada con el efecto contra la enfermedad sintomática, una dosis única de cualquiera de las vacunas tuvo una eficacia de aproximadamente el 80 % para prevenir el ingreso al hospital con covid-19 y una dosis única de BNT162b2 tuvo una eficacia del 85 % para prevenir la muerte por covid-19. (Bernal et al., 2021)

Las principales limitantes de nuestro estudio fue el tamaño de nuestra muestra, la población vacunada no llego a ser el 50% de nuestra muestra y que la mayoria de ellos solo contaba con al menos una dosis de vacuna.

Sin embargo al comparar nuestro estudio y nuestros datos con otros estudios a gran escala los datos se asemejan, lo que nos da un parteaguas que en paciente que cursan con alguna comorbilidad o aquellos que requieran intubación orotraqueal tendran un mayor riesgo de presentar un desenlace fatal de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Conclusiones específicas

1. El porcentaje de mortalidad fue del 39%, las principales morbilidades que aumentaron el indice de mortalidad fue el ser portador de Diabetes tipo 2 y el requerir intubación orotraqueal.
2. La lesión renal aguda fue la principal complicación en los pacientes hospitalizados por infección por SARS-Cov-2, con un 59% y los principales factores de riesgo fue el sexo (mujer) (77%), padecer Diabetes tipo 2 (65.9) y la Hipertensión Arterial Sistemica (65%)
3. El antecedente de vacunación en nuestro estudio, no demostro un resultado significativo con relación a la mortalidad.

Conclusión general

Los factores asociados a mortalidad de pacientes con SARS-Cov-2, fueron padecer Diabetes tipo 2 y necesidad de intubación orotraqueal. La principal complicación con la que cursaron los pacientes hospitalizados fue la lesión renal aguda, y dentro de los fatores de riesgo relacionados fue el sexo femenino, y el padecer Diabetes tipo 2 e Hipertensión arterial sistemica. En lo que respecta a la vacunación, nuestro estudio no demostro que el estar inmunizado fuera un factor protector.

Bibliografía

Baraniuk, C. (2021). What do we know about China's covid-19 vaccines? *bmj*, *373*.

Bernal, J. L., Andrews, N., Gower, C., Robertson, C., Stowe, J., Tessier, E., Simmons, R., Cottrell, S., Roberts, R., & O'Doherty, M. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. *bmj*, *373*. https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088

Bok, K., Sitar, S., Graham, B. S., & Mascola, J. R. (2021a). Accelerated COVID-19 vaccine development: Milestones, lessons, and prospects. *Immunity*, *54*(8), 1636-1651.

Bok, K., Sitar, S., Graham, B. S., & Mascola, J. R. (2021b). Accelerated COVID-19 vaccine development: Milestones, lessons, and prospects. *Immunity*. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.017

Boyarsky, B. J., Werbel, W. A., Avery, R. K., Tobian, A. A., Massie, A. B., Segev, D. L., & Garonzik-Wang, J. M. (2021). Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *Jama*, *325*(21), 2204-2206.

Braun-Moscovici, Y., Kaplan, M., Braun, M., Markovits, D., Giryes, S., Toledano, K., Tavor, Y., Dolnikov, K., & Balbir-Gurman, A. (2021). Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*.

Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J. M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K., & Danon, L. (2021). Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: Matched cohort study. *bmj*, *372*.

Corchado-Garcia, J., Hughes, T., Cristea-Platon, T., Lenehan, P., Pawlowski, C., Bade, S., O'Horo, J. C., Gores, G. J., Williams, A. W., & Badley, A. D. (2021a). *Real-world effectiveness of Ad26. COV2. S adenoviral vector vaccine for COVID-19*.

Corchado-Garcia, J., Hughes, T., Cristea-Platon, T., Lenehan, P., Pawlowski, C., Bade, S., O'Horo, J. C., Gores, G. J., Williams, A. W., & Badley, A. D. (2021b). *Real-world effectiveness of Ad26. COV2. S adenoviral vector vaccine for COVID-19*.

Coutinho, R. M., Marquitti, F. M. D., Ferreira, L. S., Borges, M. E., da Silva, R. L. P., Canton, O., Portella, T. P., Lyra, S. P., Franco, C., & Plucinski, M. M. (2021). Model-

based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P. 1 variant. *medRxiv*.

Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C., Ghosn, J., & Peiffer-Smadja, N. (2021). *Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern*.

Galvez-Romero, J. L., Palmeros-Rojas, O., Real-Ramírez, F. A., Sánchez-Romero, S., Tome-Maxil, R., Ramírez-Sandoval, M. P., Olivos-Rodríguez, R., Flores-Encarnación, S. E., Cabrera-Estrada, A. A., & Ávila-Morales, J. (2021). Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study. *Journal of internal medicine*, *289*(6), 906-920.

Lazarus, J. V., Ratzan, S. C., Palayew, A., Gostin, L. O., Larson, H. J., Rabin, K., Kimball, S., & El-Mohandes, A. (2021). A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nature medicine*, *27*(2), 225-228.

Massa, F., Cremoni, M., Gerard, A., Grabsi, H., Rogier, L., Blois, M., Ben Hassen, N., Rouleau, M., Barbosa, S., & Martinuzzi, E. (2021). *Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-Dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients*.

Pal, R., Sachdeva, N., Mukherjee, S., Suri, V., Zohmangaihi, D., Ram, S., Puri, G. D., Bhalla, A., Soni, S. L., & Pandey, N. (2021). Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: A preliminary report. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *15*(1), 193-196.

Porto, M. H., Castro, B., Diaz, Z., Pedroso, Y., Ramos, M. J., & Lecuona, M. (2021). SARS-CoV-2 infection in properly vaccinated healthcare workers. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, S1201-9712(21)00499-9. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.010

Rey-Reñones, C., Martinez-Torres, S., Martín-Luján, F. M., Pericas, C., Redondo, A., Vilaplana-Carnerero, C., Dominguez, A., & Grau, M. (2022). Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Biomedicines*, *10*(9), 2089.

Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., & Cohen, S. L. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, *323*(20), 2052-2059.

Sallam, M. (2021). COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines*, *9*(2), 160. https://doi.org/10.3390/vaccines9020160

Shrotri, M., Swinnen, T., Kampmann, B., & Parker, E. P. (2021). An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. *The Lancet Global Health*, *9*(5), e590-e592.

Suárez, V., Quezada, M. S., Ruiz, S. O., & De Jesús, E. R. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: Del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista clínica española*, *220*(8), 463-471.

Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., & O'Toole, Á. (2021a). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Nature*, *593*(7858), 266-269.

Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., & O'Toole, Á. (2021b). Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *MedRxiv*, 2020-12.

Wallace, M., Woodworth, K. R., Gargano, J. W., Scobie, H. M., Blain, A. E., Moulia, D., Chamberland, M., Reisman, N., Hadler, S. C., & MacNeil, J. R. (2021). *Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines against COVID-19 among hospitalized adults aged≥ 65 Years—United States, January–March 2021*.

Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., & Kwong, P. D. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature*, *593*(7857), 130-135.

Watanabe, M., Balena, A., Tuccinardi, D., Tozzi, R., Risi, R., Masi, D., Caputi, A., Rossetti, R., Spoltore, M. E., & Filippi, V. (2021). Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*.

Zhang, J., Pang, Q., Zhou, T., Meng, J., Dong, X., Wang, Z., & Zhang, A. (2023). Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, *45*(1), 2170809. https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2170809