



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Antecedente de inmunización para SARS-CoV2 y anticuerpos IgG anti S1 del SARS-CoV2 en el curso de COVID-19 grave en personas hospitalizadas en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

PRESENTA

Jaime Froylán Rojas Terán

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

ASESORES

Dr. Miguel Ángel Galindo López

Dr. José Manuel Arreola Guerra

Aguascalientes, Aguascalientes, a febrero de 2022.



AUTORIZACIÓN

[Handwritten signature]

Dra. María de la Luz Torres Soto
Jefa de servicio de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Handwritten signature]

Dr. Samuel Dueñas Campos
Jefe de Departamento de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Handwritten signature]

Dr. Miguel Ángel Galindo López
Profesor titular de la especialidad de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Handwritten signature]

Dr. José Manuel Arreola Guerra
Asesor de tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

[Handwritten signature]

Dr. Miguel Ángel Galindo López
Asesor de tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/071/21
Aguascalientes, Ags., a 25 de Agosto de 2021

**DR. FROYLAN ROJAS TERÁN
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 19 de Agosto de 2021, con número de registro **2021-R-26** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“PERFIL DE VACUNACIÓN PARA SARS-CoV2 Y SEVERIDAD DE COVID-19 EN PERSONAS HOSPITALIZADAS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



JALV/cmva*



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/074/21
Aguascalientes, Ags., a 25 de Agosto de 2021

**DR. FROYLAN ROJAS TERÁN
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 19 de Agosto de 2021, con número de registro 2021-R-26 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“PERFIL DE VACUNACIÓN PARA SARS-CoV2 Y SEVERIDAD DE COVID-19 EN PERSONAS HOSPITALIZADAS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



JALV/cmva*



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

Lunes 03 de enero de 2022.

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha a la médico residente **Jaime Froylán Rojas Terán**, con relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

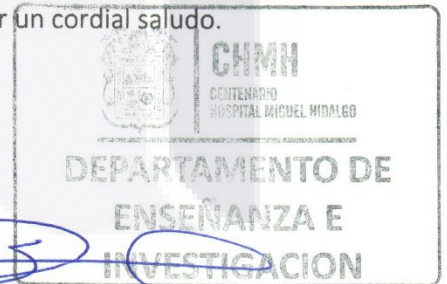
“Antecedente de inmunización para SARS-CoV2 y anticuerpos IgG anti S1 de SARS-CoV2 en el curso de COVID-19 grave en personas hospitalizadas en el Centenario Hospital Miguel”

Me permito informarle, que, una vez leído y corregido el documento, considero que lleno los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

Dr. Miguel Ángel Galindo López
Medicina Interna
Ed. Prof. 8979285 U. de G.
C.P. 11999051 U. de G.

ATENTAMENTE



Dr. Miguel Ángel Galindo López
ASESOR DE TESIS
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. José Manuel Arreola Guerra
ASESOR DE TESIS
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Departamento de enseñanza e investigación.
c.c.p. Archivo.



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO
DECANA DEL CENTRO DE CIENCIAS

PRESENTE

Por medio del presente como *TUTOR* designado del estudiante JAIME FROYLAN ROJAS TERÁN con ID 105995 quien realizó la tesis titulado: ANTECEDENTE DE INMUNIZACIÓN PARA SARS-COV2 Y ANTICUERPOS IGG ANTI S1 DEL SARS-COV2 EN EL CURSO DE COVID-19 GRAVE EN PERSONAS HOSPITALIZADAS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

“Se Lumen Proferre”

Aguascalientes, Ags., a 17 de enero de 2022.

Dr. Miguel Ángel Galindo López
Medicina Interna
Prof. 8979285 U. de G.
Ced. Esp. 11999051 U. de G.
Dr. Miguel Ángel Galindo López
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado

c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Avenida Gómez Morín S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 67 20
www.aguascalientes.gob.mx



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

CARTA DE VOTO APROBATORIO
INDIVIDUAL

DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO
DECANA DEL CENTRO DE CIENCIAS

PRESENTE

Por medio del presente como *TUTOR* designado del estudiante JAIME FROYLAN ROJAS TERÁN con ID 105995 quien realizó la tesis titulado: ANTECEDENTE DE INMUNIZACIÓN PARA SARS-COV2 Y ANTICUERPOS IGG ANTI S1 DEL SARS-COV2 EN EL CURSO DE COVID-19 GRAVE EN PERSONAS HOSPITALIZADAS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el VOTO APROBATORIO, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 17 de enero de 2022.

Dr. José Manuel Arreola Guerra
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Avenida Gómez Morín S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 67 20

www.aguascalientes.edu.mx

Código: DO-SEE-PO-07

Actualización: 01

Emisión: 17/05/19

AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Medicina Interna y con especial atención a mis profesores Flavio Cuellar Roque, Felipe de Jesús Flores Parkman, Gabriela Ramírez Morales, José Ángel Martínez Aguilar quienes mas influyeron en mi y formaron como médico internista.

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo que se convirtió en un hogar y por toda la familia que me permitió conocer.

A mis padres y hermanas, que siempre han estado allí para mi.

A Adriana, que fue, es y será una de las personas más significativas y potenciadoras en mi vida.

Por todos aquellos que ya no están con nosotros, que quizás ahora habrían tenido una oportunidad de sobrevivir, todas esas personas que tratamos, que estuvimos ahí, luchando mano con mano con esta terrible enfermedad. A todas aquellas personas a quienes escuche decir sus últimas palabras, créanme las llevo en el corazón. Quizás la situación nos haya desbordado en más de una ocasión, pero créanme siempre di todo de mi, actuamos con forme a juicio clínico y en actualización frecuente y siempre se trato de hacer lo máximo posible dentro de nuestras posibilidades para sacarlos adelante. Este trabajo es por y para ustedes y que nos sirva de ejemplo, que siempre se pueden salvar más vidas y que la vacunación sirva.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	5
RESUMEN	6
Palabras clave:.....	6
ABSTRACT	7
Key words	7
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO.....	9
1. Generalidades.....	9
2. Epidemiología.....	9
3. Inmunización para SARS-CoV2.....	10
3.1. Vacuna BNT162b2 RNAm	10
3.2. Vacuna AZD1222	11
3.3. Vacuna CoronaVac.....	11
3.4. Vacuna Gam-COVID-Vac.....	12
3.5. Vacuna Ad5-nCov	12
4. COVID-19 grave	13
4.1. Predictores de severidad	13
4.1.1 Comorbilidades.....	14
4.1.2. Hipoxemia.....	15
4.1.3. Imagen de tórax.....	15
4.1.4. Estudios complementarios	15

4.1.5. Escalas pronósticas	17
Justificación	18
Planteamiento del problema	19
METODOLOGÍA.....	20
1. Pregunta de investigación	20
2. Hipótesis	20
3. Objetivo general	20
3.1 Objetivos específicos	20
4. Diseño.....	20
4.1. Universo de estudio.....	21
4.2. Lugar de realización	21
4.3. Criterios de elegibilidad	21
4.3.1. Criterios de inclusión	21
4.3.2. Criterios de exclusión	21
4.3.3. Criterios de eliminación	21
5. Determinación de variables analítica.....	22
5.1. Recogida, preparación y almacenamiento de las muestras.....	22
5.1.1. Preparación del paciente	22
5.1.2. Muestra recomendada	22
5.1.3. Obtención y preparación de las muestras	22
5.2. Análisis de muestra.....	22
5.2.1. Manipulación y condiciones de almacenamiento.....	22
5.2.2. Procedimiento del ensayo	23
6. Análisis estadístico.....	23

VARIABLES DEPENDIENTES	23
VARIABLES INDEPENDIENTES	23
6.1 Definición de variables	24
6.2 Tipo de muestreo	26
No probabilístico por conveniencia, determinado por los criterios de inclusión.....	26
6.3 Cálculo de tamaño de la muestra	26
6.4 Plan de análisis de datos.....	26
7. Aspectos éticos	26
7.1 Conflicto de interés	27
8. Viabilidad	27
8.1. Logística.....	27
8.2. Instrumento de recolección de datos.....	27
9. Recursos	27
9.1 Recursos humanos	27
9.2 Recursos materiales.....	27
IV. RESULTADOS	28
Análisis de mortalidad	36
DISCUSIONES.....	39
CONCLUSIONES	42
GLOSARIO	43
REFERENCIAS.....	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Codificación de variables (parte 1).....	24
Tabla 2. Codificación de variables (parte 2).....	25
Tabla 3. Características de las personas al ingreso hospitalario	31
Tabla 4. Resultados de hospitalización	35
Tabla 5. Análisis multivariado por riesgos proporcionales de Cox.....	36
Tabla 6. análisis por comorbilidad.	38



ÍNDICE DE GRÁFICAS

Figura 1. Diagrama de flujo de obtención de pacientes	28
Figura 2. Diagrama de flujo en cuanto a estado de inmunización	29
Figura 3. Porcentaje de inmunizados contra no inmunizados	29
Figura 4. Gráfica de barras con edades promedio + EM entre grupo vacunado y no vacunado.	30
Figura 5. Gráfica de caja con mínimo y máximo y todos los puntos para compartiva de las variables clínicas (peso, talla, índice de masa corporal y puntaje de comorbilidad).....	32
Figura 6. Gráfica de caja con mínimo y máximo y todos los puntos para comparativa de las variables bioquímicas básicas.	33
Figura 7. Gráfica de caja con mínimo y máximo y todos los puntos para comparativa de las variables bioquímicas especiales.	34
Figura 8. Gráfica de barras de soporte de oxígeno máximo utilizado.....	35
Figura 9. Mortalidad a los 60 días, estimación de Kaplan Meier según la presencia de inmunización o no, Log-Rank $p = 0.4904$	36
Figura 10. Curva de ROC de acuerdo con puntaje de Charlson.	37
Figura 11. Mortalidad a los 60 días, estimación de Kaplan Meier según la presencia de inmunización o no inmunización.	38

RESUMEN

Las diferentes inmunizaciones existente para SARS-CoV2 presentan una efectividad para enfermedad grave respecto a esto ronda entre el 85 – 100% dependiendo del tipo de vacuna, por lo que las hospitalizaciones en vacunados se presentarán. A poco más de año y medio de pandemia, se espera que un gran número de personas se encuentren ya con antecedente de enfermedad y existen un gran número de pruebas para detección de anticuerpos contra antígenos del SARS-CoV2. Estos anticuerpos pueden además ser estimulados mediante la vacunación. En el presente trabajo, se pretende determinar si la severidad de la enfermedad grave y la mortalidad por SARS-CoV2 en aquellas personas que cuentan con algún grado de inmunización activa o con inmunidad humoral detectable presentarán un cuadro clínico de menor severidad. Se trata de un estudio observacional de cohorte de tipo ambispectivo, con muestreo sin conveniencia y sin enmascaramiento. Se obtuvo un total de 246 personas que estuvieron hospitalizadas por COVID-19 grave en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de las cuales 28% presentaban antecedente de inmunización para SARS-CoV2, las población inmunizada fue mayor 59 vs 55 años ($p = 0.07$), con mayor comorbilidad por índice de Charlson 2 vs 3 ($p < 0.01$), donde de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica ($p < 0.01$). La mortalidad general ajustada por comorbilidad fue menor en personas con antecedente de inmunización y sin comorbilidades ($p = 0.05$). Sin encontrar diferencias en cuanto al estado de carga de anticuerpos IgG e IgM anti S1, en ambos grupos ($p = 0.30$).

Palabras clave:

COVID-19 grave, efectividad de vacuna, mortalidad, comorbilidad.

ABSTRACT

The multiple vaccine for SARS-CoV2 present different effectiveness for severe disease. A little over a year and a half after the pandemic, it is expected that a large number of people will already have a history of disease and there are a large number of tests to detect antibodies against SARS-CoV2 antigens. These antibodies can also be stimulated by vaccination. In the present work, it is intended to determine if the severity of the severe disease and the mortality due to SARS-CoV2 in those people who have some degree of active immunization or with detectable humoral immunity will present a clinical picture of less severity. This is an observational cohort study of the ambispective type, with sampling without convenience and without masking. A total of 246 people who were hospitalized for severe COVID-19 were obtained at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo, of which 28% had a history of immunization for SARS-CoV2, the immunized population was older 59 vs 55 years ($p = 0.07$), with higher comorbidity by Charlson index 2 vs 3 ($p < 0.01$), where diabetes mellitus, systemic arterial hypertension and ischemic heart disease ($p < 0.01$). Overall mortality adjusted for comorbidity was lower in people with a history of immunization and without comorbidities ($p = 0.05$). No differences were found in the loading status of IgG and IgM anti S1 antibodies in both groups ($p = 0.30$).

Key words:

Severe COVID-19, vaccine effectiveness, mortality, comorbidity.

INTRODUCCIÓN

Con el surgir de las diferentes vacunas disponibles como medida de prevención de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19, por sus siglas en inglés) se espera una reducción gradual de los casos severos de la enfermedad hasta lograr una contención de la misma y se torne una enfermedad estacional prevenible (1). En cuanto a la capacidad de prevenir enfermedad severa que requiera hospitalización el porcentaje de efectividad respecto a esto ronda entre el 85 – 100% dependiendo del tipo de vacuna (2). Sin embargo, la misma experiencia hospitalaria nos demuestra que siguen existiendo personas que presentan COVID-19 severo aun en el contexto de vacunación con efectividad reportada del 100%.

La afluencia abrumadora de pacientes infectados por SARS-CoV2 que se presentan con COVID-19 grave en muchos hospitales presenta la necesidad de comprender a fondo los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio asociados con una mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad (3); y ahora con la llegada de un nuevo ascenso en la incidencia de casos nuevos y una vacunación en proceso, determinar si la presencia o ausencia de esquemas completos, incompletos y los diferentes tipos de vacunas influirán en severidad de esta enfermedad.

Otra situación a destacar es el acceso a diferentes métodos de detección de actividad inmune contra SARS-CoV2, se describió que la vacunación con BNT162b2 mRNA (Pfizer/BioTech) sin exposición previa a SARS-CoV2 no presentarían un significativo aumento en la expresión de anticuerpos antiS1 de SARS-CoV2 (4), sin embargo, se ha descrito que en personal expuesto (personal de salud) existe una mayor expresión de inmunidad humoral (anticuerpos) si lo comparamos con personas que no estuvieron expuestas y no se habían contagiado (5). Por lo que la presencia de los anticuerpos anti-S1 de SARS-CoV2 en el contexto de estar cursando COVID-19 que además cuentan con algún inmunización pudiera representar un factor de protección.

En el presente trabajo, se pretende determinar si la severidad de la enfermedad grave por SARS-CoV2 en aquellas personas que cuentan con algún grado de inmunización activa o con inmunidad humoral detectable presentarán un cuadro clínico de menor severidad respecto a lo previo.

MARCO TEÓRICO

1. Generalidades

Una vez se había reconocido las características genómicas del SARS-CoV-2, el 11 de enero de 2020, los esfuerzos crecieron como nunca antes en favor del rápido desarrollado diferentes opciones terapéuticas y preventivas para esta enfermedad, en este caso las vacunas. Una vacuna que considere apta para el manejo de la infección por SARS-CoV-2 tiene que proteger de la enfermedad graves, incluyendo a las personas más inmunodeprimidas, favorecer una respuesta inmunitarias de memoria a largo plazo después de un número mínimo de inmunizaciones o dosis de refuerzo (2). Además, su fabricación debería tener el potencial de producción para miles de millones de dosis al año, factibilidad, accesible para las campañas de vacunación en todo el mundo, a un bajo costo y en un tiempo dado.

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene autorizada para uso de emergencia un total de seis vacunas contra COVID-19. Las vacunas con aval de la OMS son Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Janssen, Moderna, Sinopharm y Sinovac. Otras inmunizaciones de manufactura China (CanSino) y de Rusia (Sputnik V), han sido usadas en países como México, aún sin autorización para su uso segupor parte de la OMS, Estados Unidos o la Unión Europea (6).

2. Epidemiología

Al 16 de agosto de 2021, en México se tiene reportado un total de 29 402 096 personas vacunadas con esquema completo y 54 532 420 personas que presentan diferentes esquemas incompletos con un única dosis, 23.0% y 42.3% respectivamente en relación con la población total de México y considerando todos las vacunas que en México se han estado administrado (7).

A nivel local, al día 12 de agosto de 2021, se cuenta con un total de 671 053 personas vacunadas con una dosis, 282 830 personas con esquema completo de diferentes tipos de vacunas (8) y al mismo tiempo cuenta con un porcentaje de ocupación hospitalaria del 64 y 86% en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Hospital General de Zona #1 IMSS respectivamente (9).

Actualmente nos encontramos en la situación temporal de nuevo ascenso en la cantidad de casos nuevos registrados con un promedio a los últimos 7 días de 17 910 casos nuevos, comparable con

los casos nuevos diarios máximos registrados en noviembre 2020 – febrero 2021 que nos llevo a saturación hospitalaria del 100% y crisis sanitaria. Se reporta una mortalidad promedio en últimos 7 días de 579 personas diarias debido a esta causa (10).

3. Inmunización para SARS-CoV2

Existen diferentes tipos de vacunas, que tienen la función para preparar nuestro sistema inmunológico a combatir enfermedades, se han desarrollado una diversidad de vacunas contra la COVID-19, donde se encuentran (2):

Vacunas con virus atenuados o inactivados; donde se utiliza un virus atenuado, que no provoque la enfermedad, pero si genere una respuesta inmunitaria.

Vacunas basadas en proteínas: utilizan fragmentos inocuos de proteínas o estructuras proteicas, imitando el virus causante de la COVID-19, para generar una respuesta inmunitaria.

Vacunas con vectores virales: utilizan un virus genéticamente modificado que no puede provocar segura.

Vacunas con ARN y ADN: se utiliza el ARN o ADN genéticamente modificados para generar una pretina que desencadene una respuesta inmune.

3.1. Vacuna BNT162b2 RNAm

La vacuna BNT162b2, elaborada por la farmacéutica Pfizer /BioNTech, es una vacuna diseñada a partir de ARN mensajero, que requiere 2 dosis para tener esquema completo, con un intervalo entre dosis de 3-6 semanas en mayores de 18 años. Esta vacuna según el estudio publicado sobre su eficacia, mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, llevado a cabo del 27 de julio al 14 de noviembre de 2020, que contó con 43,548 participantes \geq 16 años fueron asignados para recibir la vacuna o placebo, con inyección intramuscular al día 1 y 21, con un seguimiento de 2 meses, se observó en cuestión de seguridad que los receptores de la vacuna tuvieron reacciones locales como dolor, eritema y edema y reacciones sistémicas, dentro de las que se encontraba fiebre, cefalea y mialgias en mayor razón que los que recibían placebo y siendo mas frecuentes estas reacciones en la segunda dosis. En

cuanto a la eficacia la vacuna mostro protección 7 días después de la segunda dosis una eficacia del 95 - 100% para enfermedad grave, 94% para COVID-19 sintomático y un 92% para infección asintomática (11).

3.2. Vacuna AZD1222

La vacuna AZD1222, también conocida como vacuna ChAdOx1 n CoV-19, fue desarrollada por la universidad de Oxford/Zeneca y consiste en un vector viral no replicante, que contiene el gen del antígeno glucoproteico de la superficie estructural del SARS-CoV-2 (proteína S), que requiere de 2 dosis para contar con esquema completo, con un intervalo entre dosis de 8 a 12 semanas, en mayores de 18 años. En el estudio donde se evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna, consistió en un análisis que incluyó datos de 4 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, realizados alrededor de Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, se contó con participantes ≥ 18 años que fueron asignados de manera aleatorizada a recibir la vacuna AZD1222 contra vacuna control (mengigococica conjugada del grupo A, C, W y Y o salina) desde abril 23 a noviembre 4 de 2020, se incluyó un total de 23 848 participantes, de los cuales 11 636 fueron incluidos en el análisis intermedio primario de eficacia. Los participantes que recibieron las 2 dosis estándar de vacuna la eficacia fue del 62.1% y en los participantes quienes recibieron la primera dosis baja seguida de la dosis estándar la eficacia fue del 90.0%. desde los 21 días después de la primera dosis, 10 casos fueron hospitalizados, todos del grupo control; clasificándose 2 como COVID-19 severo, incluyendo una defunción; se concluye una eficacia del 100% para hospitalización, 81.3% para COVID-19 sintomático y 59.9% para infección asintomática (12).

3.3. Vacuna CoronaVac

La vacuna CoronaVac, también conocida como Sinovac, desarrollada por Sinovac Research and Development Co., consiste en una vacuna de virus inactivado, que requiere de 2 dosis para tener esquema completo, con un intervalo de hasta 4.5 semanas, en mayores de 18 años. Su eficacia y seguridad se documentó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupo control y placebo, con voluntarios dentro de las edades de 18 a 69 años sin historia de COVID-19 y prueba de antígeno y PCR negativa para SARS-CoV-2 en 25 centros de Turquía. Excluyendo aquellos con terapia inmunosupresora en los últimos 6 meses, trastornos de sangrado, asplenia o receptores de derivados de la sangre o inmunoglobulinas en los últimos 3 meses. Se registró un total 11 303

voluntarios fueron aleatorizados del 14 de septiembre al 5 de enero de 2021. La cohorte 1 consistió en trabajadores de la salud aleatorizados 1:1, e individuos no trabajadores de la salud fueron reclutados en la cohorte K2 aleatorizados 2:1. Durante el seguimiento nueve casos sintomáticos de COVID-19 fueron confirmados por PCR en el grupo de vacuna y 32 caso en el grupo placebo. Dentro de la seguridad se presentó en el 18.9% de los pacientes vacunados, siendo principalmente fatiga y dolor. A los 14 días de la segunda dosis de la vacuna la eficacia para COVID-19 severo y hospitalización fue del 87.5%, COVID-19 sintomático 65.9% y sin documentar infección asintomática (13).

3.4. Vacuna Gam-COVID-Vac

La vacuna Gam-COVID-Vac, también conocida como Sputnik, desarrollada por el centro Nacional Gamaleya, consiste también en un vector viral no replicante, que requiere de 2 dosis para contar con el esquema completo con un intervalo de 3 a 12 semanas, en mayores de 18 años. Se realizó la evaluación de la eficacia en un ensayo aleatorizado doble ciego, control y placebo en 25 hospitales en Moscú, Rusia. En participantes mayores de 18 años, los participantes fueron asignados 3:1 para recibir la vacuna o placebo. La vacuna fue administrada 0.5 ml vía intramuscular con la primera dosis (rAd26) con un intervalo de 21 días de la primera dosis, la aplicación de la segunda dosis (rAd5), ambos vectores que llevan el gen de la glucoproteína s del SARS-CoV-2 de septiembre 7 a noviembre 24 de 2020. Se reportó una muestra de 21 977 adultos fueron aleatorizados p de los cuales 19 866 recibieron 2 dosis de vacuna, y se documentaron efectos adversos la gran mayoría fueron de grado I (94%) y con 0.3 % de efectos severos. Se reporta una eficacia para COVID-19 severo del 100% y leve sintomático del 91% (14), sin embargo con irregularidades y poca transparencia en base de datos por lo que no ha sido autorizada para uso en Europa y EUA.

3.5. Vacuna Ad5-nCov

La vacuna Ad5-nCov Covidencia, también conocida como Cansino, desarrollada por CanSino Biologics Inc., consiste en una vacuna de vector viral no replicante, que requiere de una sola dosis para tener esquema completo en pacientes mayores de 18 años. Su eficacia y seguridad se evaluó con un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de control-placebo, en un centro de Wuhan, China. Personas mayores de 18 años o más, que fueron VIH-negativo y previamente

libres de infección por SARS-CoV-2, para recibir vacuna con dosis de 1×10^{11} partículas virales o 5×10^{10} partículas virales por ml, o placebo. Reclutándose desde el 11 al 16 de Abril, un total 603, siendo 508 elegibles como participantes. Teniendo como resultado que ambas dosis de la vacuna indujeron respuesta significativa de anticuerpos neutralizantes para SARS-CoV-2 vacunas una respuesta de anticuerpos neutralizantes. Dentro de las reacciones adversas se reportaron en aproximadamente el 72% de los participantes en participantes que recibieron 1×10^{11} y 74% en pacientes que recibieron dosis de 5×10^{10} partículas virales respectivamente, siendo 9% adversas en los que recibieron dosis de 1×10^{11} y 1% en aquellos de 5×10^{10} . Al momento se reporta una eficacia para enfermedad grave de 90%, COVID-19 sintomático del 65.7% y sin reportar infección asintomática (15). Aun no se reporta el estudio de fase III de esta vacuna, se esperan resultados a inicios del 2022.

4. COVID-19 grave

La infección por SARS-CoV2 grave suele comenzar de una a dos semanas después de la aparición de los síntomas leves, y se define como COVID-19 grave una vez la persona presenta disnea, aumento del esfuerzo respiratorio (frecuencia respiratoria de 30 o más por minuto), disminución de la saturación de oxígeno (menor de 93%), una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de inspiración oxígeno ($\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$) de menos de 300 mmHg, o si esta infección abarca más del 50% del parenquima pulmonar (16).

Al inicio de la pandemia, en una cohorte de personas con COVID-19 sintomáticos, se describió que un 81% tenía una enfermedad leve, 14% enfermedad grave y el 5% se enfermó críticamente con insuficiencia orgánica; siendo la mortalidad en el grupo de enfermos críticos cercana al 49% (17).

4.1. Predictores de severidad

La identificación de factores de riesgo potenciales que predicen el curso de la enfermedad puede ser de gran utilidad para que los profesionales de la salud clasifiquen a los pacientes de manera eficiente, personalicen el tratamiento, monitoreen el progreso clínico y asignen los recursos adecuados en todos los niveles de atención para mitigar la morbilidad y la mortalidad (3).

En cuanto al cuadro clínico inicial, los síntomas clínicos comunes de COVID-19 incluyen fiebre, tos seca y fatiga, síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal,

náuseas y vómitos, puede además presentar anosmia (pérdida del olfato), disgeusia (distorsión o pérdida del gusto), náuseas y diarrea unos días antes de la fiebre (18). De todos los síntomas descritos, sólo la fiebre fue constante en personas que se presentaron con COVID-19 grave.

4.1.1 Comorbilidades

Condiciones preexistentes, como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas (particularmente EPOC), diabetes mellitus, hipertensión, inmunosupresión, obesidad y enfermedad de células falciformes, predisponen a las personas a un curso clínico desfavorable y un mayor riesgo de intubación y muerte (19).

Un estudio en Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) en Estado de México encontró que entre 32 583 pacientes (12 304 casos y 20 279 controles) que los que tenían al menos un trastorno comórbido, la obesidad (OR 5.5, 4.09 – 7.51 de intervalo de confianza), seguida de diabetes e hipertensión, eran factores de riesgo sustanciales tanto para adquirir una infección como para desarrollar una enfermedad grave (20).

En cuanto a diabetes mellitus, se documentó que un nivel elevado de hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6.5% se relaciona con inflamación, hipercoagulación y alta mortalidad (27,7%), de ellos 34% no se conocía con diabetes mellitus (21). Si bien otras comorbilidades se asocian a la mayor severidad, no representaron tanto riesgo como lo anterior mencionado.

4.1.1.1. Índice de comorbilidad de Charlson

Se trata de un sistema de clasificación de comorbilidades que pueden alterar el riesgo de mortalidad en el tiempo; originalmente descrito y publicado por Charlson y colaboradores en 1987 donde analizan la gravedad de comorbilidades en un cohorte de 559 personas enfermas; se probó en otro grupo de 685 personas con un seguimiento por 10 años donde se recabó los datos al respecto(22). Sin embargo, debido al progreso de la medicina este riesgo de mortalidad se vería alterado con el pasar de los años, por lo que en 2010 un grupo de investigadores canadienses realizaron una actualización y validación utilizando una base de datos de 1.3 millones de personas de 6 diferentes países, con lo que se modifica el índice de Charlson a lo que conocemos actualmente que incluye un total de 17 ítems donde se incluye la edad, antecedente de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, accidente vascular cerebral

menor o transitorio, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad hepática, diabetes mellitus, hemiplejía, enfermedad renal crónica, tumor sólido, leucemia, linfoma y síndrome de inmunodeficiencia humana(23).

4.1.2. Hipoxemia

La hipoxemia es uno de los mejores predictores a peores resultados clínicos; un estudio de cohorte de 140 personas con COVID-19 severo, se documentó que una saturación $> 90.5\%$ predecía una supervivencia a 3 meses (sensibilidad 90.5% y especificidad 84.6%) y la disnea y la hipoxemia se asoció en forma independiente a mortalidad hospitalaria (24). Dado los diferentes dispositivos disponibles de soporte para administración de oxígeno, a medida de mayor dispositivo requerido mayor posibilidad de un resultado clínico no favorable.

4.1.3. Imagen de tórax

En un estudio retrospectivo de 27 personas con neumonía asociada a COVID-19, con 10 de los pacientes fallecidos confirmada presentaban consolidación y broncogramas aéreos en las imágenes de tórax y una minoría de los supervivientes presentaba consolidación con o sin broncogramas aéreos (25). Otro estudio realizado en Italia que examinó imágenes de tomografía computarizada de tórax de 627 casos sospechosos de COVID-19 sugirió que un diámetro agrandado (> 31 mm) de la arteria pulmonar, que puede indicar hipertensión arterial pulmonar, está asociado con la mortalidad por COVID-19 (26). Borgheshi documentó en 302 pacientes italianos, mediante el sistema de puntuación Brixia que puntajes > 18 predicen el riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 (27).

4.1.4. Estudios complementarios

Clásicamente y en diversos estudios los niveles elevados de dímero-D, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y de troponina cardíaca I de alta sensibilidad se ha asociados con peores resultados (3).

4.1.4.1. Dímero D

Los niveles elevados de dímero D sugieren una generación extensa de trombina y fibrinólisis, y se asocia con un mal pronóstico en COVID-19, un estudio retrospectivo de 343 pacientes con COVID-19 reveló que 12 de 67 pacientes con niveles de dímero D $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ al ingreso murieron en

comparación con solo 1 de 267 pacientes que tenían niveles $< 2,0 \mu\text{g/mL}$ ($p < 0,001$; razón de riesgo, 51.5; IC del 95%, 12,9-206,7) (28).

4.1.4.2. Troponina I

La troponina I y otros marcadores de lesión celular cardiaca como la aspartato aminotransferasa (AST) son un reflejo de lesión miocárdica y en un metaanálisis de 56 estudios retrospectivos que incluyó a 17 794 personas con niveles altos de troponina I tenían más probabilidades de tener un pronóstico desfavorable (OR = 5.22, IC del 95% = 2.73 – 7.31, $p < 0.001$) y que los niveles altos de troponina I ($> 13,75 \text{ ng/L}$), en combinación con niveles elevados de AST ($> 28 \text{ U/L}$) o una edad avanzada (> 60 años) fueron fuertes predictores de malos resultados (OR=3.64, 95% CI=2.84 – 4.66 , $P < .001$) (29).

4.1.4.3. Leucocitos y respuesta inflamatoria

El estudio de los leucocitos y otros marcadores inflamatorios en personas con COVID-19 puede tener utilidad para predecir la gravedad de la enfermedad. Los linfocitos juegan un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y la respuesta inflamatoria en todo el cuerpo, un estudio de predicción realizado sobre las personas enfermas en Wuhan, China documento que la linfopenia ($< 1 000/\mu\text{L}$) así como su disminución a lo largo de la estancia hospitalaria se asoció en buena medida a mayor gravedad y mal pronóstico (30).

Otro estudio retrospectivo realizado comparó niveles de proteína C reactiva y severidad de imagen de tórax por tomografía, con un total de 100 personas enroladas, el análisis de correlación mostró que proteína C reactiva ($R = 0.62$; $p < 0,01$), la velocidad de sedimentación globular ($R = 0.55$; $p < 0,01$) y la relación neutrófilos/linfocitos ($R = 0,49$; $p < 0,01$) se asociaron positivamente con las puntuaciones de gravedad de la imagen de tórax; también documentó que a mayor número de linfocitos ($R = -.37$; $P < 0,01$) se correlacionó negativamente con las puntuaciones de gravedad de la imagen de tórax (31).

Respecto al uso de la procalcitonina (precursor de hormona calcitonina e importante marcador de inflamación) se realizó el metaanálisis de 4 estudios retrospectivos documentó que el aumento de los valores de procalcitonina se asocia con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave por

SARS-CoV-2 (OR, 4.76; IC del 95%, 2.74 – 8.29), tomando como valor de cohorte el puntaje > 0.5 ng/L y sin tener relevancia en relación a proceso infeccioso bacteriano sobreagregado (32).

4.1.4.4. Deshidrogenasa láctica

En cuanto a los marcadores de lesión celular, en particular la lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, se han relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad. Se encontró que un valor ≥ 450 U/L tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 93% para la predicción temprana de un curso complicado de la enfermedad en personas con COVID-19 (33).

4.1.5. Escalas pronósticas

Existen más de 15 diferentes escalas validadas para determinar riesgo de muerte en hospitalización por COVID-19, de las más reproducibles y validadas encontramos dos principalmente, puntaje de valoración secuencial de falla orgánica (SOFA) y los sistemas de puntuación de la Evaluación de la salud crónica y fisiología aguda (APACHE-II).

Un estudio retrospectivo de 125 personas críticamente enfermas por COVID-19 se utilizaron para validar el uso del puntaje de SOFA y su utilidad en el mismo, se documentó que la severidad del puntaje en las primeras 48 horas tenía relación con importante necesidad de uso de unidad de cuidados intensivos y mortalidad (34).

Respecto al uso del sistema de puntuación APACHE-II, se realizó un estudio retrospectivo de 103 personas manejadas en UCI por COVID-19 grave donde también se validó la utilidad del mismo (35).

Justificación

Como se puede observar en los datos epidemiológicos más actuales, el estado actual de vacunados a nivel nacional con vacunación completa no supera el 25%, y la llegada de un nuevo ascenso en la incidencia de casos nuevos, con un sistema de salud que tiende a la ocupación hospitalaria completa nos hace preocupar en relación con comportamiento que tendrán estas personas enfermas de COVID-19 grave y esquemas incompleto. Determinar si la presencia o ausencia de la inmunización para SARS-CoV2 y los diferentes tipos de vacunas influirán en severidad de esta enfermedad se torna algo importante a tomar en cuenta.

Siendo México un lugar con aplicación activa de vacunación contra SARS-CoV2 donde se aplican 6 diferentes (Pfizer-BioNTech, Cansino, COVAX, AstraZeneca, Sputnik V y Sinovac) y que además esta tiene tiempos diferentes de aplicación en función de disponibilidad es esperado que la cobertura de dichas vacunas ante enfermedad grave pueda no ser la óptima.

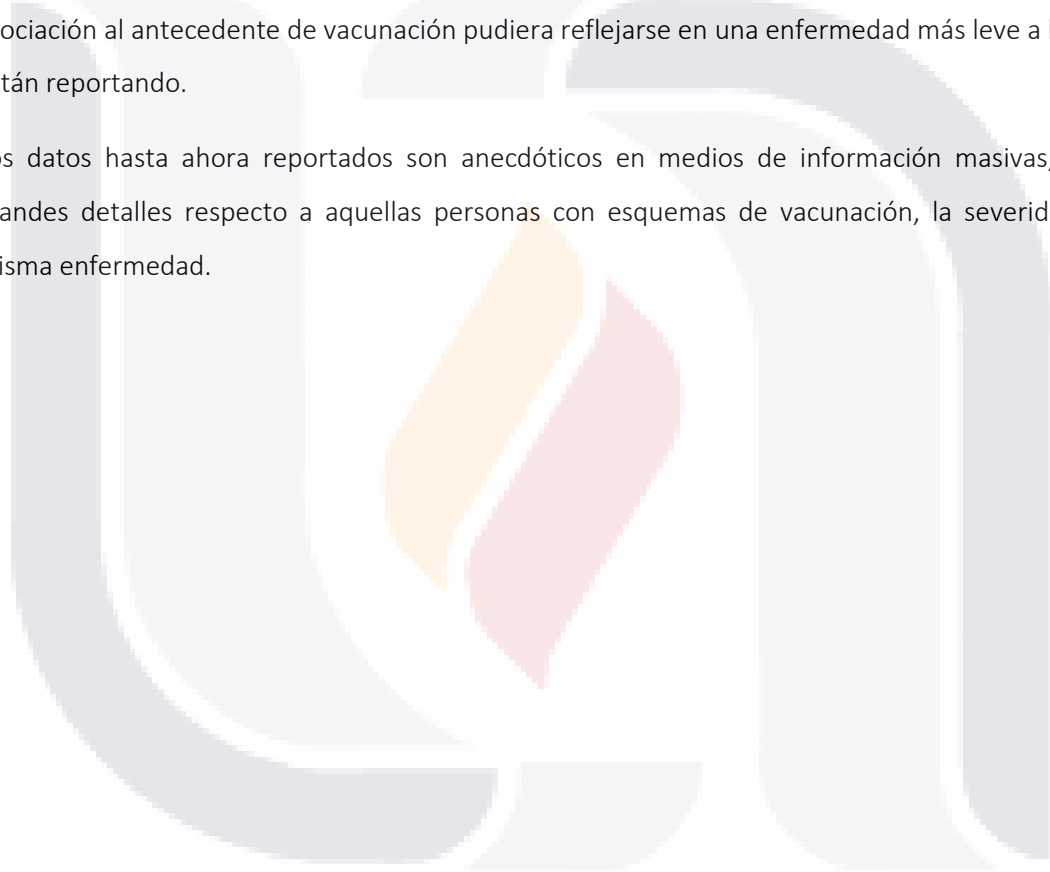
Se espera además que muchos de estos casos severos que requerirán hospitalización podrían tratarse de reinfecciones por lo que el papel de la identificación de anticuerpos anti-S1 de SARS-CoV2 podría tener un valor en cuanto a detección de riesgo de malos resultados clínicos.

Planteamiento del problema

En México la diversidad de vacunación para SARS-CoV2 y el nuevo repunte de casos nuevos de COVID-19 activo tendrá un comportamiento diferente. Al momento no hay estudios donde se correlacione diferentes dosis de diferentes vacunas y sus resultados clínicos sobre la severidad de la enfermedad.

Además, está descrito que la aplicación de la gran mayoría de las vacunas se verá reflejado en la aparición de anticuerpos anti S1 de SARS-CoV2, por lo que su presencia (de los anticuerpos) en asociación al antecedente de vacunación pudiera reflejarse en una enfermedad más leve a la que se están reportando.

Los datos hasta ahora reportados son anecdóticos en medios de información masivas, sin dar grandes detalles respecto a aquellas personas con esquemas de vacunación, la severidad de la misma enfermedad.



METODOLOGÍA

1. Pregunta de investigación

¿Cómo afecta los diferentes perfiles de vacunación y la presencia de anticuerpos anti-S1 de SARS-CoV2 a la severidad de la enfermedad y los resultados clínicos?

2. Hipótesis

El antecedente inmunización para SARS-CoV2 disminuye la mortalidad de la enfermedad en comparación de personas sin vacunación.

3. Objetivo general

Describir si el antecedente de inmunización para SARS-CoV2 disminuye la severidad de la enfermedad por coronavirus 19 y los resultados clínicos en personas hospitalizadas por COVID-19 severo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

3.1 Objetivos específicos

Realizar recolección de datos clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19 desde julio de 2021 en expediente y vía telefónica.

Realizar recolección de datos clínicos que vayan siendo hospitalizados por COVID-19 grave y separar muestra plasma de la toma inicial para determinación de anticuerpos anti-S1 de SARS-CoV2.

Realizar determinación de anticuerpos anti-S1 de SARS-CoV2.

Seguimiento por 60 días y determinación de resultado clínicos relevantes (mortalidad, estancia hospitalaria, soporte respiratorio, estancia en unidad de cuidados intensivos).

Comparar los resultados de personas con COVID-19 severo en los diferentes perfiles de vacunación y presencia o ausencia de anticuerpos con los resultados de pasada olas.

4. Diseño

Objetivo: observacional analítico, cohorte.

Temporalidad: prospectivo.

Muestreo: por conveniencia.

Enmascarado: sin enmascaramiento.

Lugar: unicéntrico.

4.1. Universo de estudio

Todas las personas ingresadas por COVID-19 severo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo del periodo de julio de 2021 a septiembre de 2021.

4.2. Lugar de realización

Para grupo retrospectivo (A): se recabará datos de expediente.

Para grupo prospectivo (B): previa firma de consentimiento bajo información, se realizará recaudación de datos mediante entrevista (directa o vía telefónica) con familiares y/o participante durante su estancia hospitalaria en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

4.3. Criterios de elegibilidad

4.3.1. Criterios de inclusión

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores (adultos, adultos mayores).

Sexos elegibles para estudio: todos.

Acepta Voluntarios Saludables: No.

Hospitalización en Centenario Hospital Miguel Hidalgo de julio de 2021 a septiembre de 2021.

Con diagnóstico de COVID-19 severo (prueba PCR-RT para SARS-CoV2 positiva o TC computarizada CORADS 5).

4.3.2. Criterios de exclusión

No localización telefónica.

4.3.3. Criterios de eliminación

Expediente clínico incompleto.

5. Determinación de variables analítica

5.1. Recogida, preparación y almacenamiento de las muestras

5.1.1. Preparación del paciente

No se requiere de ninguna preparación especial del paciente.

5.1.2. Muestra recomendada

Suero. No se utilizan muestras de suero turbias ni hemolizadas.

5.1.3. Obtención y preparación de las muestras

La muestra de suero fue separada de la toma inicial de muestras durante su estancia en urgencias médicas en el laboratorio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, separada en DOS alícuotas de 50 uL en refrigeración a - 80 °C.

Se realizó etiquetado con número de expediente en una caja de (posible COVID-19) para posteriormente ser colocada en dos diferentes posibilidades:

COVID-19A: determinación de IgG anti-S1 SARS-CoV2 cualitativa.

COVID-19B: resguardo para determinación posterior de IgG antiS1 SARS-CoV2 cuantitativa.

5.2. Análisis de muestra

Se realizó inmunometría. La prueba VITROS Anti-SARS-CoV2 IgG utiliza 20 uL de muestra para cada determinación. Esto no tiene en cuenta el volumen de llenado mínimo del envase elegido para la muestra. La determinación de anticuerpos anti-antígeno S1 de SARS-CoV2 se realiza mediante inmunoensayo quimioluminiscente en el laboratorio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

5.2.1. Manipulación y condiciones de almacenamiento

Se manipuló las muestras en recipientes taponados para evitar la contaminación y la evaporación. Siga los procedimientos de su laboratorio a fin de evitar la contaminación cruzada de muestras de pacientes. Para evitar la evaporación, limite el tiempo que las muestras están cargadas en el sistema antes de ser analizadas. Tan pronto como sea posible después de su uso, vuelva a ponerlas a una temperatura de 2–8 °C o cargue el volumen suficiente para una única determinación. Las muestras se pueden almacenar durante hasta 24 horas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) o 7 días a 2–8 °C. Las muestras que no se analicen en el intervalo de tiempo indicado anteriormente

deberán conservarse a ≤ -20 °C y pueden someterse a un máximo de cinco ciclos de congelación y descongelación. Como alternativa a lo anterior, cada laboratorio puede establecer la estabilidad de las muestras.

5.2.2. Procedimiento del ensayo

Se utilizó una técnica inmunométrica, que implica una reacción en dos etapas. En la primera etapa, los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 presentes en la muestra se fijan al antígeno S1 de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 recubierto en los pocillos. La muestra no fijada se elimina mediante lavados. En la segunda etapa, se añade el conjugado con anticuerpos anti-IgG humanos monoclonales murinos marcados con peroxidasa de rábano (HRP). El conjugado se fija específicamente a la porción de anticuerpo del complejo antígeno-anticuerpo. Si no existen complejos, el conjugado no fijado se eliminará en el siguiente paso de lavado. El conjugado de HRP unido se mide mediante una reacción luminiscente.

6. Análisis estadístico

Variables dependientes

Perfil de vacunación.

Días desde aplicación de vacuna

Presencia de anticuerpos IgG anti S1 de SARS-CoV2.

Variables independientes

Edad, Sexo, Índice de masa corporal, Comorbilidades, SOFA, APACHE, Dímero D, Troponina I, Leucocitos, linfocitos, proteína C reactiva y procalcitonina, Deshidrogenasa láctica, Dispositivo máximo de oxigenación utilizado, Ventilación mecánica en su caso, Estancia hospitalaria, Estancia en unidad de cuidados intensivos

6.1 Definición de variables

Tabla 1. Codificación de variables (parte 1)

Código	Definición conceptual	Significado	Tipo de variable	Unidades de medición	Valores posibles
Variables dependientes					
VAC	Perfil de vacunación	Se refiere al grupo al que pertenece en función de la presencia o ausencia de vacuna así como dosis completa o a medias.	Categórica	N/A	N/A
VAC-d	Presencia de inmunización para SARS-CoV2	Se refiere a la presencia de inmunización para SARS-CoV2 sea cual sea la vacuna y sea una o más dosis.	Dicotómica	N/A	Positivo – 1 Negativo – 0
IgTS1	Anticuerpo IgM antiS1	Determinación cualitativa de presencia de anticuerpos IgM antiS1 de SARS-CoV2.	Dicotómica	N/A	Positivo – 1 Negativo – 0
IgGS1	Anticuerpo IgG antiS1	Determinación cualitativa de presencia de anticuerpos IgG antiS1 de SARS-CoV2.	Dicotómica	N/A	Positivo – 1 Negativo – 0
Variables independientes					
Edad	Edad	Años vividos.	Continua	Años	18 – 99
Sexo	Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que se nace	Dicotómica	N/A	Hombres – 1 Mujeres - 2
TALLA	Talla	Se refiere a la distancia entre el piso y vértex en posición erecta.	Continua	m	1.2 – 2.2
PESO	Peso	Se refiere al peso de la persona.	Continua	kg	30 – 200
IMC	Índice de masa corporal	Determinación del peso entre dos veces la talla	Continua	kg/m ²	0 a 100
COMORB	Comorbilidades	La presencia de otras enfermedades o condiciones médicas que requieren de atención.	Categórica	N/A	N/A
CHARLS	Índice de comorbilidad de Charlson	Puntaje que predice la supervivencia a 10 años en personas con múltiples enfermedades.	Continua	N/A	0 – 37
PAO2	Presión arterial de oxígeno	Se refiere a la presión de oxígeno en sangre arterial.	Continua	mmHg	0 – 200
FIO2	Fracción inspirada de oxígeno	Se refiere al porcentaje de oxígeno en el aire respirado por la persona al momento de la toma de gasometría.	Continua	%	0 – 100
PAFI	Índice de oxigenación	Puntaje obtenido del cociente de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.	Continua	N/A	0 – 400
BIL	Bilirrubina	Niveles presentes de bilirrubina total en suero.	Continua	mg/dL	0 – 40
HB	Hemoglobina	Niveles presentes de hemoglobina en sangre.	Continua	g/dL	0 – 22
PLAQT	Plaquetas	Niveles presentes de plaquetas en sangre.	Continua	plaquetas/uL	0 – 1 000 000
DID	Dímero-D	Niveles presentes de dímero-D en suero.	Continua	ng/L	0 – 10 000

Continuación de la definición de variables

Tabla 2. Codificación de variables (parte 2)

Código	Definición conceptual	Significado	Tipo de variable	Unidades de medición	Variables posibles
Variables independientes					
TROP	Troponina I	Niveles presentes de troponina I en suero.	Continua	ng/L	0 – 100
LEU	Leucocitos	Niveles sanguíneos de leucocitos.	Continua	célula/uL	0 – 100 000
LIN	Linfocitos	Niveles sanguíneos de linfocitos.	Continua	célula/uL	0 – 100 000
PCR	Proteína C reactiva	Niveles sanguíneos de proteína C reactiva.	Continua	mg/L	0 – 500
PROC	Procalcitonina	Niveles sanguíneos de procalcitonina.	Continua	ng/mL	0 – 200
DHL	Deshidrogenasa láctica	Niveles sanguíneos de deshidrogenasa láctica.	Continua	U/L	0 – 5000
CREAT	Creatinina	Niveles sanguíneos de creatinina	Continua	mg/dL	0 – 100
OXG	Dispositivo máximo utilizado	Se refiere al soporte ventilatorio máximo requerido por la persona durante su hospitalización.	Categórica	N/A	N/A
EST	Días de estancia hospitalaria	Se refiere al tiempo transcurrido durante toda la hospitalización.	Continua	días	0 – 150
SURV	Máximo registro de supervivencia en días	Se refiere al número máximo de días registrado vivo ya sea en hospitalización en caso de defunción o en seguimiento en aquellos con egreso por mejoría.	Continua	días	0 – 150
MORT	Muerte durante hospitalización	Se refiere a si el motivo de egreso fue muerte.	Dicotómica	N/A	Defunción – 1 Otros – 0

6.2 Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia, determinado por los criterios de inclusión.

6.3 Cálculo de tamaño de la muestra

No se realiza cálculo de tamaño de muestra.

6.4 Plan de análisis de datos

Para el análisis descriptivo se analizó la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro-Wilks y se graficará. Los datos de las variables con distribución normal se presentarán como media y desviación estándar y los de distribución no normal como mediana y rangos intercuatílicos. Para las variables categóricas y dicotómicas se mostrarán como frecuencias y porcentajes.

Las diferencias se determinarán dependiendo de la prueba de normalidad con t de student o U de Mann Whitney, dependiendo el tipo de información χ^2 , se realizó curva de ROC para determinar punto de mayor sensibilidad y especificidad en variables de relevancia. Se realizó curva de Kaplan Meier y regresión de Cox y logrank para determinar diferencias entre evento mortalidad en los grupos seleccionados. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se utilizará el programa GraphPad Prims Version 8.0.2 para el análisis de los datos.

7. Aspectos éticos

El estudio se llevará a cabo tomando en cuenta las normas mexicanas e internacionales establecidas para investigaciones en seres humanos, norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que concuerda con el Protocolo de Estambul y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título II, capítulo I, artículo 17, se considera una investigación de riesgo mayor al mínimo, ya que se realiza un estudio que no necesita por lo que se realiza consentimiento bajo información (**Anexo A**).

7.1 Conflicto de interés

Los investigadores responsables de este estudio reportan no tener conflicto de interés derivado de la pretensión de obtener beneficios económicos, por sí mismo, o a través de la participación del sector salud.

8. Viabilidad

Se contó con la infraestructura necesaria y personal médico capacitado para realizar el contacto, administración de inventarios y recopilación de datos clínicos.

Para la realización del procedimiento se recibió ayuda de equipo de investigación de residentes de del Servicio de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Se requirió de equipo de cómputo con software de base de datos.

8.1. Logística

La recolección, análisis y formulación de la base de datos quedó a cargo de equipo Medicina Interna.

8.2. Instrumento de recolección de datos

Se utilizó un inventario que se encuentra en la sección de ANEXOS, con el nombre de FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS, estos datos fueron arrojados a una base de datos del programa de Microsoft Office 365, Excel.

9. Recursos

9.1 Recursos humanos

Jaime Froylán Rojas Terán, Juan Luis Villalobos Delgado, Ana Sarahí Tapia Cornejo, Daniela Alejandra Chávez García.

9.2 Recursos materiales

Se cuenta con equipo informático, inventarios disponibles para su uso.

Anticuerpos antiS1 de SARS-CoV2, apoyado por Secretaría de Salud de Aguascalientes.

IV. RESULTADOS

Se registraron un total de 465 personas hospitalizadas en el periodo de junio a octubre de 2021, de las cuales 375 se documentaron en forma retrospectiva, se excluyeron un total 217 pacientes (139 debido a prueba RT-PCR para SARS-CoV2 negativa y 78 debido a expediente incompleto). En cuanto al grupo prospectivo seleccionado para toma de muestra para determinación de anticuerpos antiproteína S1 de SARS-CoV2 se recolectó un total de 88 personas (**Figura 1**).

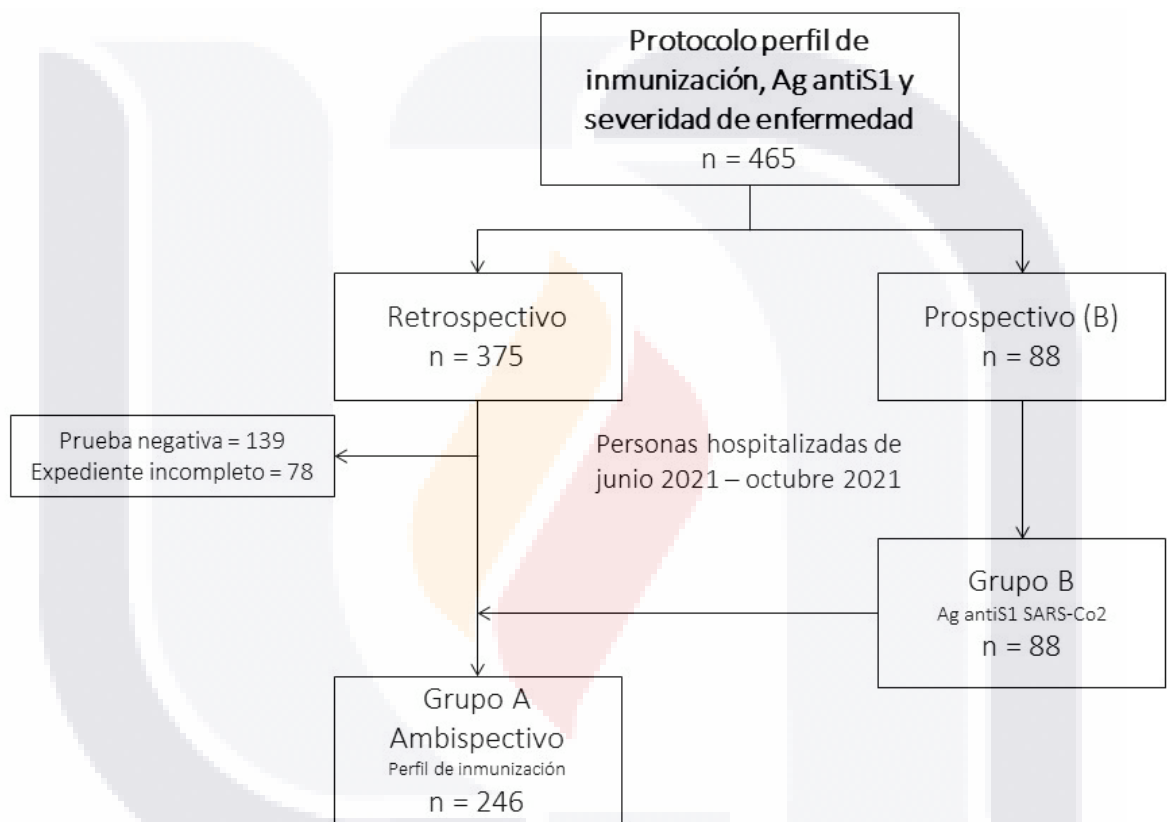


Figura 1. Diagrama de flujo de obtención de pacientes

Un total de 74 pacientes (30.3 %) recibieron algún tipo de inmunización para SARS-CoV2, de los cuales 38 (15.5 %) recibieron inmunización completa y 36 (14.7 %) incompleta (Una dosis de las vacunas de Pfizer/BNTech, AstraZeneca/Oxford y Sinovac). Un total de 172 personas no contaban con ningún esquema de inmunización (**Figura 2**).

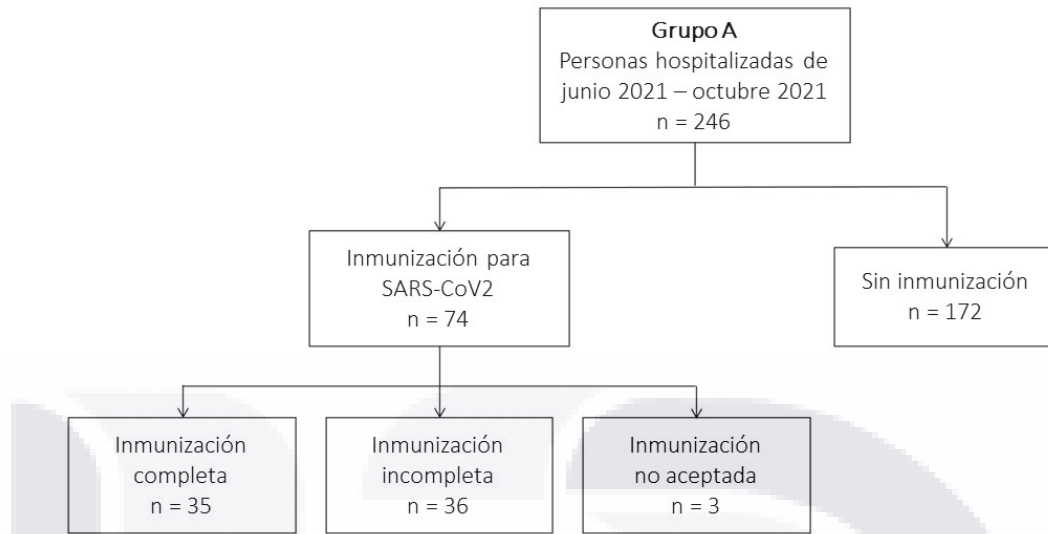


Figura 2. Diagrama de flujo en cuanto a estado de inmunización

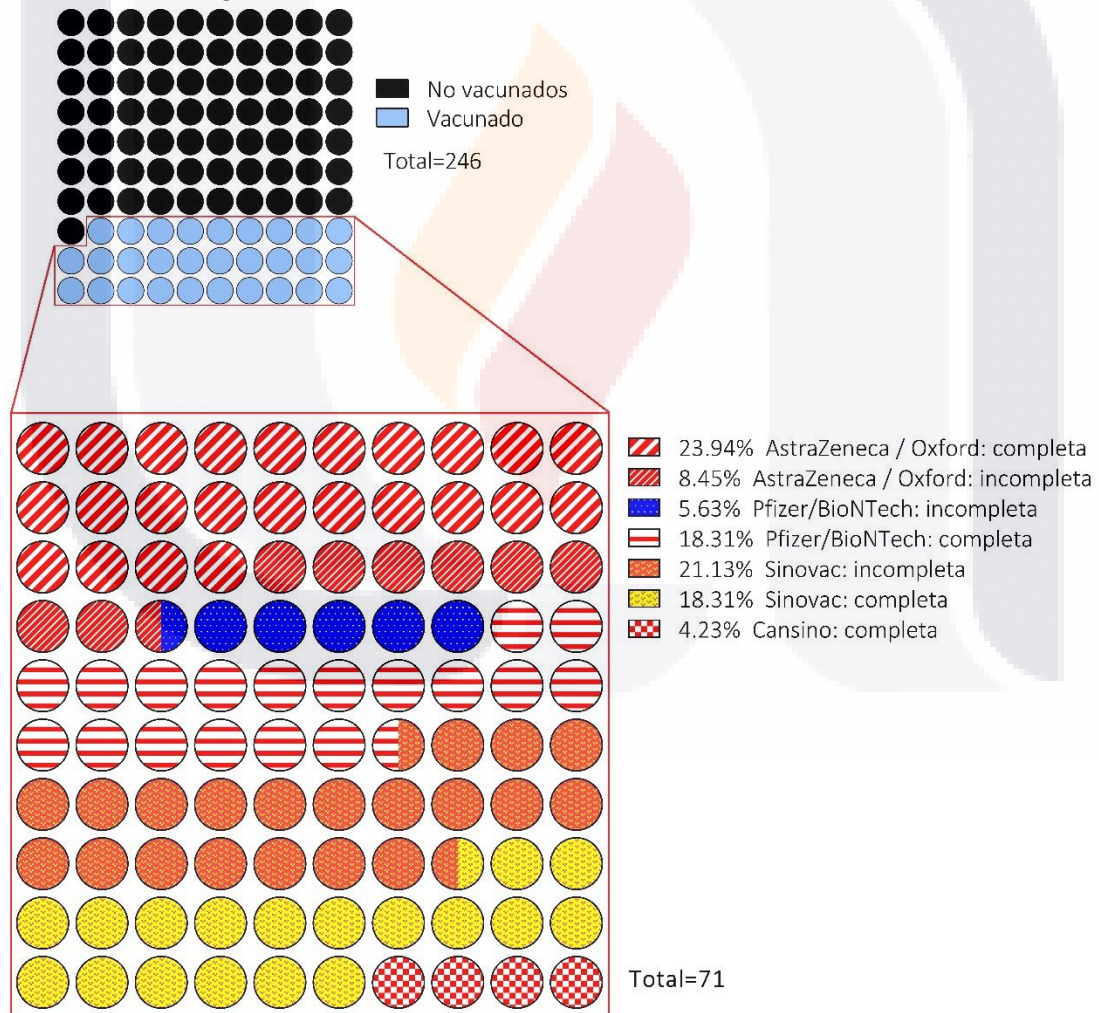


Figura 3. Porcentaje de inmunizados contra no inmunizados

De los pacientes con antecedente de inmunización, la vacuna AstraZeneca/Oxford fue administrada en el 32.3% (23.9% incompleta, 8.45% completa), la vacuna Pfizer/BioNTech en 23.94% (5.63% incompleta, 18.31% completa), la vacuna de Sinovac con un 39.44% (incompleta 21.13%, completa 18.32%) y finalmente 4.23% con vacuna Cansino (**Figura 3**).

La edad media de los pacientes fue de 56.2 años (± 16.8), con una mayor proporción de las mujeres (131, 54%), presentaron mediana de peso 75 kg (67 – 90), talla 1 63 cm (1 56 – 1 70) e índice de masa corporal de 30 kg/m² (25 – 53). En general presentaron múltiples comorbilidades que determinadas por el índice de comorbilidad de Charlson fue de 2.09 puntos, siendo las enfermedades más prevalentes la diabetes mellitus (95, 39%), hipertensión arterial sistémica (98, 38%) y posteriormente otras como la cardiopatía isquémica (8, 3.2%) e insuficiencia cardiaca (4, 2%) (**Tabla 1**).

En cuanto a parámetros bioquímicos, la mediana de los resultados fue se reportó alterada respecto a lo normal en: deshidrogenasa láctica (444 U/L), proteína C reactiva (200 mg/L) y dímero D (1289 ng/mL); el resto de los estudios de laboratorio dentro de parámetros de normalidad (**Tabla 1**).

En la comparación entre los grupos, los inmunizados presentaron una mayor edad (59.2 ± 18 vs 55.0 ± 16 años) con una discreta diferencia sin llegar a ser significativa ($p = 0.0752$) (**Figura 4**).

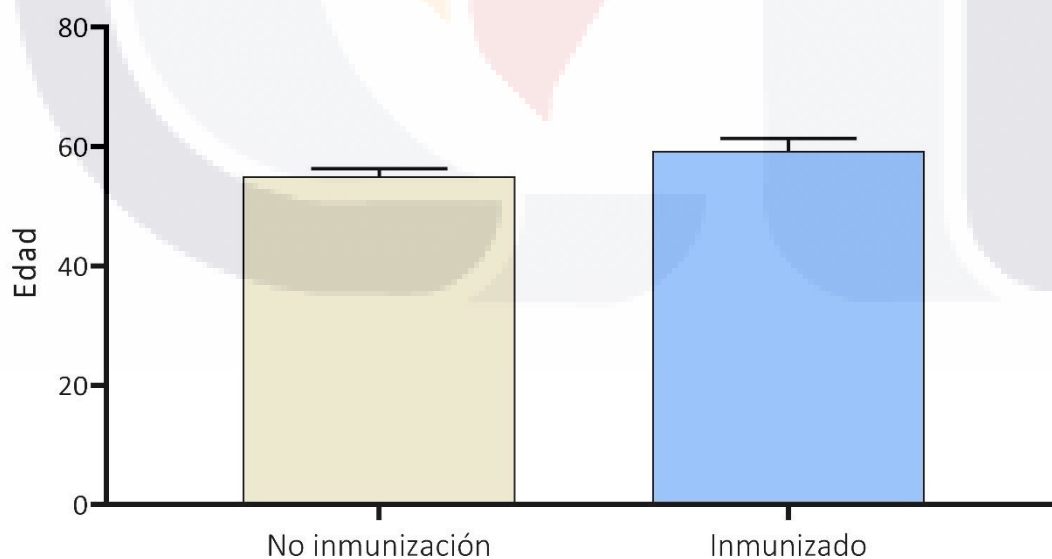


Figura 4. Gráfica de barras con edades promedio + EM entre grupo vacunado y no vacunado.

Tabla 3. Características de las personas al ingreso hospitalario

Característica	Total N = 246	No inmunizado n = 175	Inmunizado n = 71	p
Edad, años°	56.2 (16.8)	55.05 (16.37)	59.28 (17.91)	0.07
Sexo				
Masculino	115 (46%)	90 (52%)	30 (43%)	0.39
Femenino	131 (54%)	85 (48%)	41 (57%)	
Peso, kg	75 (67 – 90)	76 (67 – 90)	75 (68 – 90)	0.8399
Talla, cm	1 63 (156 - 170)	1 64 (158 – 170)	1 62 (156 – 170)	0.31
IMC, kg/m ²	30 (25 – 53)	27.8 (14 – 49)	29.8 (20 – 53)	0.27
Índice de Charlson	2.09	2 (CI 1.54 – 2.08)	3 (CI 2.35 – 3.25)	<0.01
Diabetes mellitus	95 (39%)	57 (32%)	40 (56%)	<0.01
Hipertensión arterial	98 (38%)	55 (31%)	41 (57%)	<0.01
Cardiopatía isquémica	8 (3.2%)	3 (1.7%)	5 (7%)	0.04
Insuficiencia cardiaca	4 (2%)	3 (1.7%)	2 (2.8%)	0.62
Evento vascular cerebral	2 (0.8%)	1 (1%)	1(1.4%)	0.49
Índice de oxigenación	105 (71 – 159)	107 (71 – 165)	98 (71 – 155)	0.68
Presión de CO ₂ , mmHg	29 (24 – 34)	29 (24 – 34)	29 (24 – 34)	0.71
Creatinina, mg/dL	0.8 (0.7 – 1.2)	0.8 (0.6 – 1.1)	1.0 (0.8 – 2.0)	<0.01
Deshidrogenasa láctica, U/L	444 (325 - 678)	439 (330 – 694)	479 (323 – 610)	0.89
Bilirrubina, mg/dL	0.6 (0.4 – 0.9)	0.69 (0.4 – 0.9)	0.6 (0.4 – 0.8)	0.17
Proteína C reactiva, mg/L	200 (78 – 283)	181 (67 – 270)	230 (90 – 292)	0.03*
Leucocitos, x1000/uL	9.5 (7.0 – 12.8)	9.25 (7.0– 12.2)	9.77 (6.0 – 13.8)	0.54
Linfocitos, x1000/uL	0.89 (0.6 – 1.2)	0.88 (0.65 – 1.28)	0.9 (0.66 – 1.13)	0.77
Hemoglobina, g/dL	14.2 (12.2 – 15.6)	14.5 (12.6 – 15.6)	14.1 (11.8 – 15.6)	0.46
Plaquetas, x1000/uL	266 (191 – 381)	248 (176 – 326)	224 (169 – 302)	0.24
Dímero D, ng/mL	1289 (812 – 2496)	1260 (755 – 2728)	1374 (913 – 2686)	0.42
Troponina I, ng/mL	0.018 (0.012 – 0.06)	0.016 (0.012 – 0.061)	0.024 (0.012 – 0.0815)	0.07
Procalcitonina, ng/mL	0.25 (0.1 – 0.73)	0.24 (0.095 – 0.064)	0.28 (0.11 – 1.238)	0.27

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal. DHL, deshidrogenasa láctica.

*Para datos normales (realizado con prueba de Kolmogorov-Smirnoff, $\alpha > 0.05$) se describió media (desviación estándar) con prueba t de student, resto de los datos con mediana (cuartil 1 – cuartil 3), con prueba U de Mann-Whitney o prueba Chi², según el caso.

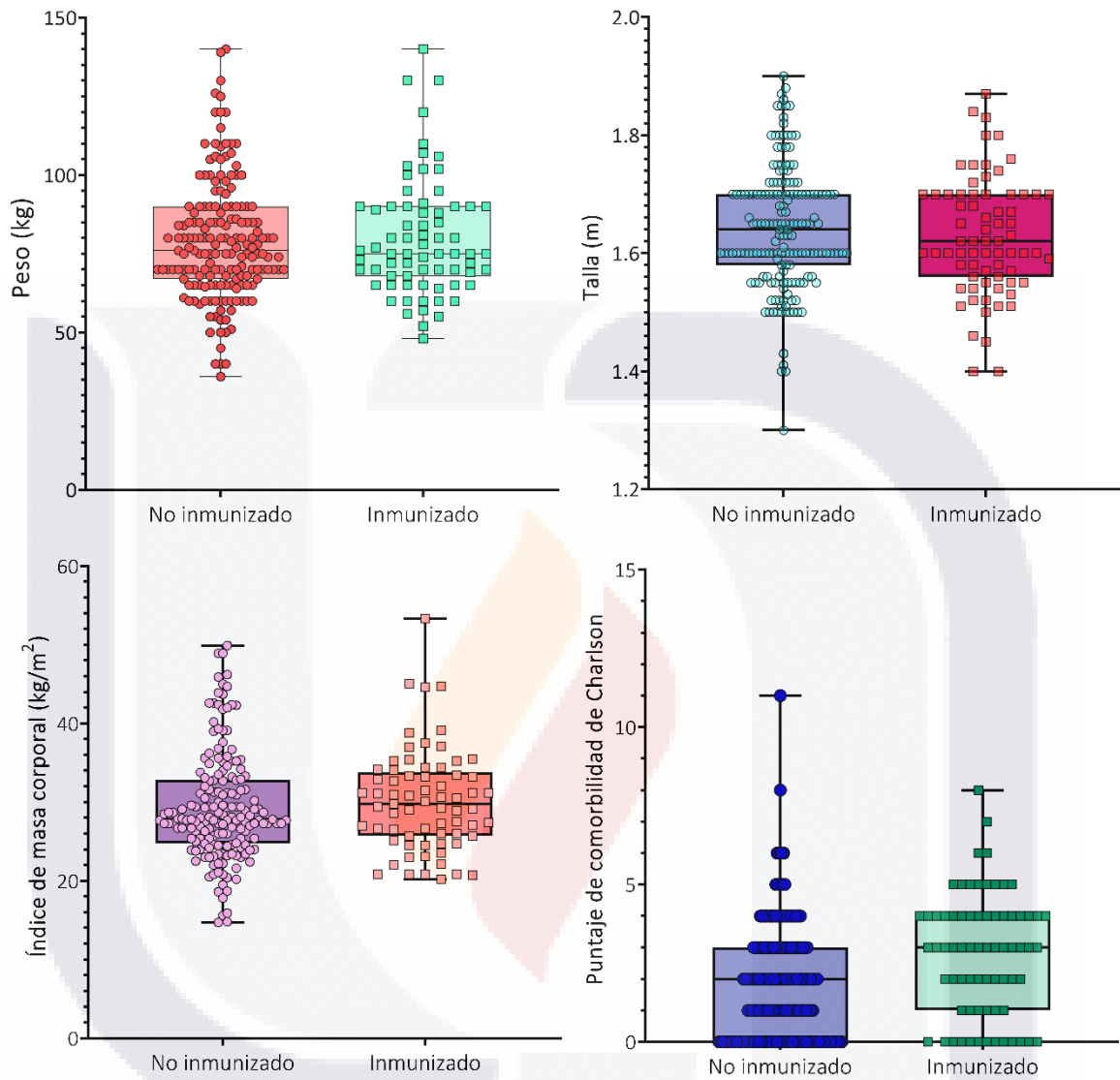


Figura 5. Gráfica de caja con mínimo y máximo y todos los puntos para comparativa de las variables clínicas (peso, talla, índice de masa corporal y puntaje de comorbilidad).

Las características de las personas hospitalizadas entre el grupo con antecedente de inmunización y los que no tenían el antecedente presentaron diferencias en las comorbilidades (tanto por índice de Charlson como en individual), niveles de creatinina y la proteína C reactiva, presentando mayor comorbilidad ($p < 0.01$), mayor nivel de creatinina ($p < 0.01$) y mayores niveles de proteína C reactiva ($p = 0.03$) en el grupo con inmunización (**Tabla 3**).

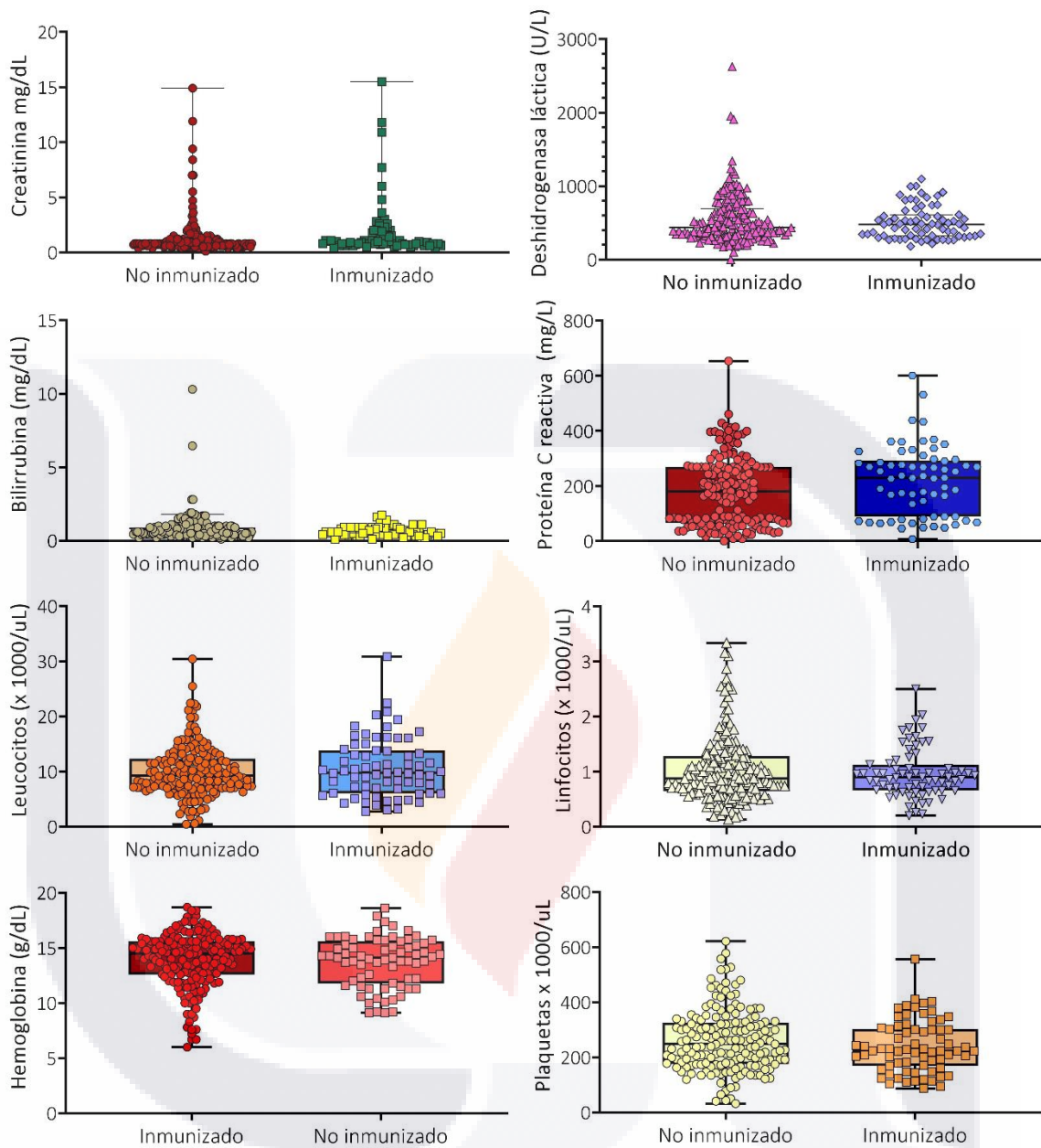


Figura 6. Gráfica de caja con mínimo y máximo y todos los puntos para comparativa de las variables bioquímicas básicas.

En cuanto al puntaje de comorbilidad de Charlson se documentó un mayor comorbilidad en el grupo inmunizado con un puntaje de 2 del grupo no inmunizado contra uno de 3 del grupo inmunizado ($p < 0.01$). (Figura 5), el 32% (57 personas) presentaban diabetes mellitus respecto a 56% (40 personas) del grupo inmunizado ($p < 0.01$), también 31% (55 personas) presentaron hipertensión arterial del grupo no inmunización respecto al grupo inmunización con 57% (41

personas) ($p < 0.01$) e inclusive la cardiopatía isquémica estuvo presente en 1.7% (3 personas) del grupo sin inmunización, respecto al 7% (5 personas) del grupo inmunizado ($p = 0.04$) (Tabla 3).

Del panel bioquímico básico la creatinina se reportó mayor en el grupo inmunizado (mediana en 1 mg/dL vs. 0.8 mg/Dl, $p < 0.01$). La proteína C reactiva también fue mayor en el grupo inmunizado (230 vs 181 mg/dL, $p = 0.03$). El resto de las variables bioquímicas no fueron diferentes (Figura 6).

Las variables bioquímicas no convencionales como lo son el dímero D, la procalcitonina y la troponina I específica no hubo diferencias en los resultados entre ambos grupos. (Figura 7).

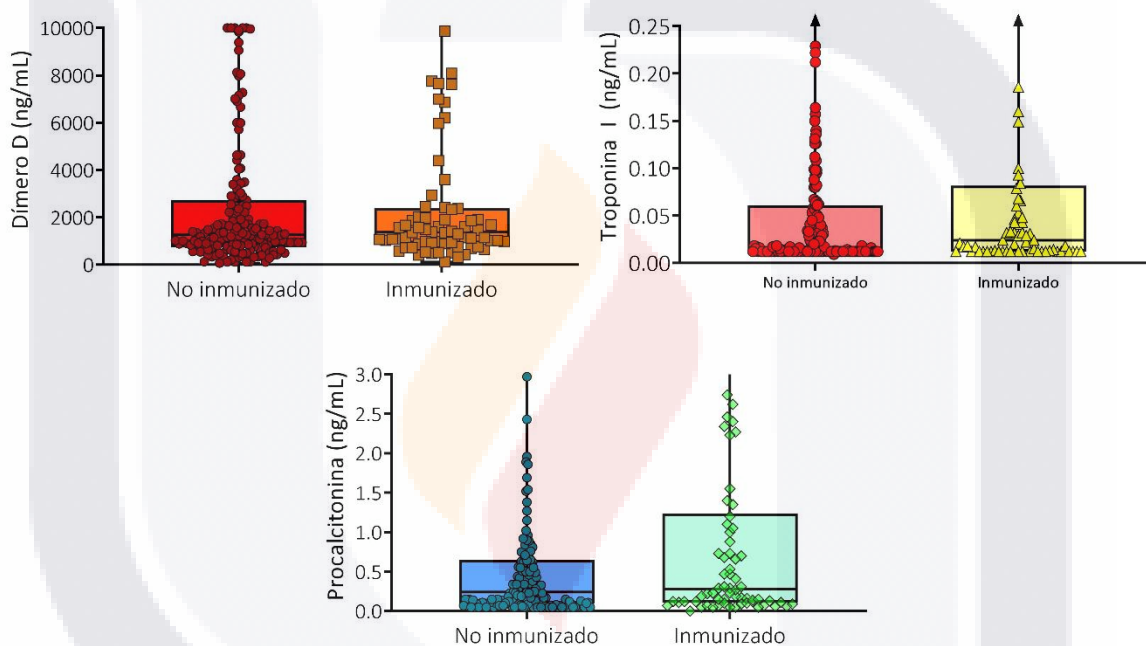


Figura 7. Gráfica de caja con mínimo y máximo y todos los puntos para comparativa de las variables bioquímicas especiales.

En cuanto al soporte ventilatorio máximo utilizado, no se documentó diferencia entre ambos grupos, el grupo no inmunizado reportó 47.4% de ventilación mecánica invasiva, seguido de cánula nasal de alto flujo con 22.8%, posteriormente mascarilla con 17.1% y puntas nasales de 12.5%, pero grupo inmunizado reportó 47.8% de ventilación mecánica invasiva, 21.1% cánula nasal de alto flujo, mascarilla con 19.7% y puntas nasales de 11.2% ($p = 0.95$) (Figura 8, Tabla 4).

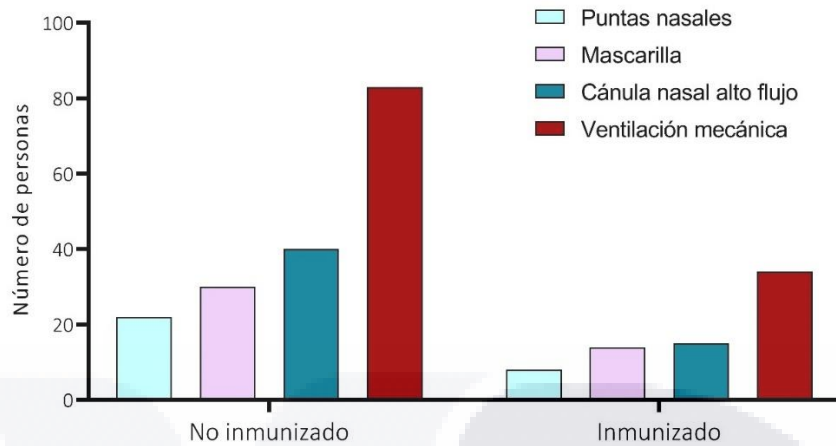


Figura 8. Gráfica de barras de soporte de oxígeno máximo utilizado.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 9 días con un rango de 3 hasta 20 días y de igual forma, siendo de 8 días (3 a 17 días) en grupo no inmunizado y de 10 días (4 a 20 días) en grupo inmunizado, nuevamente sin encontrar diferencias entre ambos grupos ($p = 0.23$) (Tabla 4).

Respecto a la presencia de anticuerpos anti proteína S1 para SARS-CoV2 se realizaron un total de 88 determinaciones. En lo que respecta al grupo no inmunizado presentó un total de 62 muestras de las cuales 48 personas presentaron resultado positivo para IgG (77%) y 52 personas con resultado positivo para IgM (83%). Del grupo con antecedente de inmunización fue un total de 26 muestras de las cuales 24 presentaron IgG (92%) y 26 con IgM (100%), sin encontrar diferencias entre el grupo IgG ($p = 0.99$) pero si para el grupo IgM (0.03) (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de hospitalización

Resultados	Total N = 246	No inmunizado n = 175	Inmunizado n = 71	p
Dispositivo de oxigenación				
Puntas nasales	30 (12%)	22 (12.5%)	8 (11.2%)	0.9548
Mascarilla	44 (17%)	30 (17.1%)	14 (19.7%)	
Cánula nasal de alto flujo	55 (22%)	40 (22.8%)	15 (21.1%)	
Ventilación mecánica	117 (47%)	83 (47.4%)	34 (47.8%)	
Estancia hospitalaria (días)	9 (3 – 19)	8 (3 – 17)	10 (4 – 20)	0.2316
Mortalidad general	94 (38.2%)	69 (39%)	25 (35%)	0.4904
Pfizer/BioNTech	16		15	0.2400
AstraZeneca/Oxford	23		23	0.2500
Sinovac	28		28	0.21
Determinación cualitativa				
Anticuerpos IgG antiS1*	88	48/62 (77%)	24/26 (92%)	0.99
Anticuerpos IgM anti S1*	88	52/62 (83%)	26/26 (100%)	0.0300*

A 60 días de la estancia hospitalaria hubo un total de 94 muertes (38.2%), de las cuales 69 (39%) fueron del grupo no inmunizado y 25 (35%) del grupo inmunizado sin encontrar diferencias en mortalidad ($p = 0.49$) (Tabla 4, Figura 9). Por si solas, ninguna de las inmunizaciones demostró ser diferente en cuanto a mortalidad.

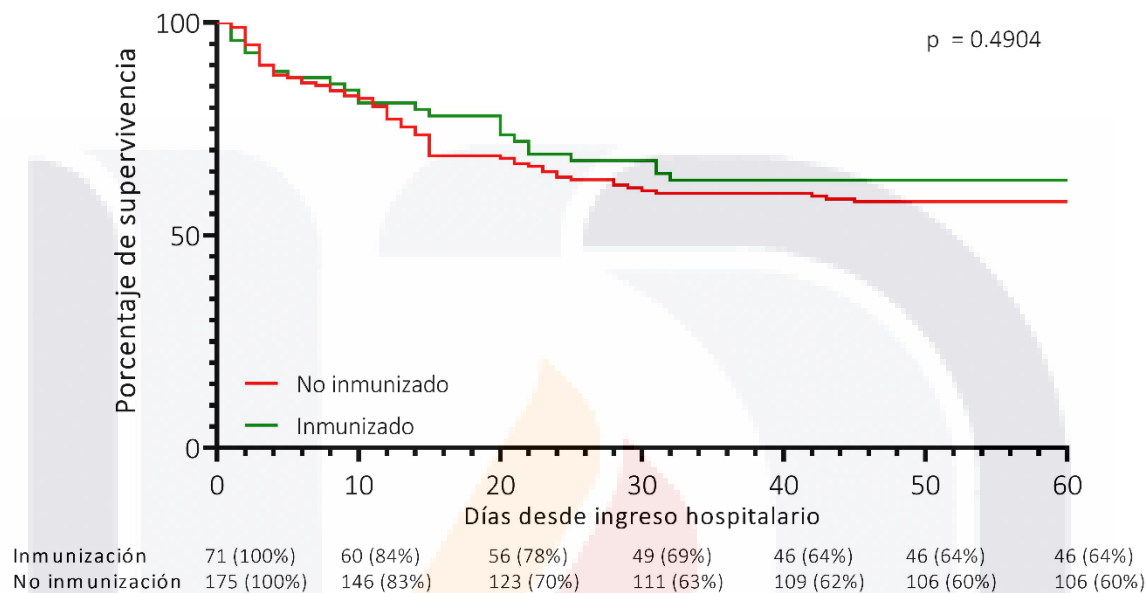


Figura 9. Mortalidad a los 60 días, estimación de Kaplan Meier según la presencia de inmunización o no, Log-Rank $p = 0.4904$.

Análisis de mortalidad

El análisis multivariado se realizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox y regresión logística a las variables índice de comorbilidad de Charlson, creatinina, proteína C reactiva y troponina I ajustado por el antecedente de inmunización encontrando un cociente de riesgo de 13% protector para el sexo femenino ($p = 0.504$), de 24% para cada año cumplido ($p < 0.01$), 104% por cada comorbilidad ($p < 0.01$), 7% por cada mg/dl de creatinina ($p = 0.06$), sin efectos con la proteína C reactiva ($p = 0.822$) al igual con la troponina ($p = 0.862$) (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis multivariado por riesgos proporcionales de Cox.

Variable	HR (95%, CI)	Valor P
Sexo	0.87 (0.57 – 1.3)	0.504
Edad	1.024 (1.01 – 1.03)	<0.01
Charlson	2.04 (1.31 – 3.17)	<0.01
Creatinina	1.07 (0.9 – 1.1)	0.06
Proteína C reactiva	1 (1)	0.822
Troponina I	0.97 (0.77 – 1.23)	0.862

* Ajustado a antecedente de inmunización

Al observar que las comorbilidades eran diferentes entre ambos grupos y el análisis multivariado de inmunización y comorbilidad presentó una relación, se procedió a realizar una curva de ROC para determinar el punto de mayor sensibilidad y especificidad y partir a la población en dos para realizar un análisis de mortalidad ajustado por mortalidad, encontrado que la puntuación 3 no da una sensibilidad de 71% y una especificidad de 5%. Y se divide en dos grupos, definiendo sin comorbilidades ≤ 3 puntos y con comorbilidades > 4 puntos con un área bajo la curva de 0.6748 (Figura 10).

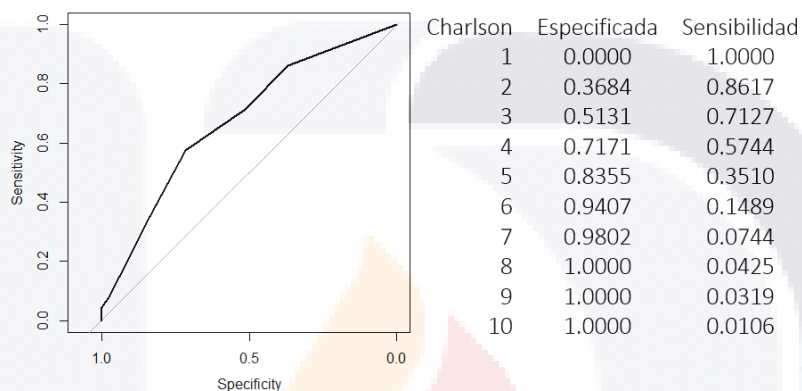


Figura 10. Curva de ROC de acuerdo con puntaje de Charlson.

Realizando el ajuste por comorbilidad (puntaje de Charlson ≤ 3 puntos), en el grupo sin comorbilidades, el grupo no inmunizado fueron 145 personas con una mortalidad de 52 personas lo que corresponde al 35%; mientras que el grupo con antecedente de vacuna se registró un total de 43 personas con una mortalidad de 8 personas (18%). Estas personas sin comorbilidades y con antecedente de algún tipo de inmunización tienen una mortalidad menor respecto a las que no tienen inmunización (19% vs 34%) en el contexto de hospitalización por COVID-19 grave ($p = 0.0041$) (Tabla 6, Figura 11-A).

Por lo que nuevamente, analizando a 60 días de la estancia hospitalaria separando por grupo con comorbilidades (índice de Charlson > 3 puntos) y sin antecedente de inmunización fueron 30 personas en donde hubo 17 muertes (56%) y con antecedente de inmunización fueron 28 personas con un total de 16 defunciones (75%). Por lo que no hay diferencias entre el antecedente de inmunización o no si presentan comorbilidades en el contexto de una persona hospitalizada por COVID-19 grave ($p = 0.9102$) (Tabla 3, Figura 11-B).

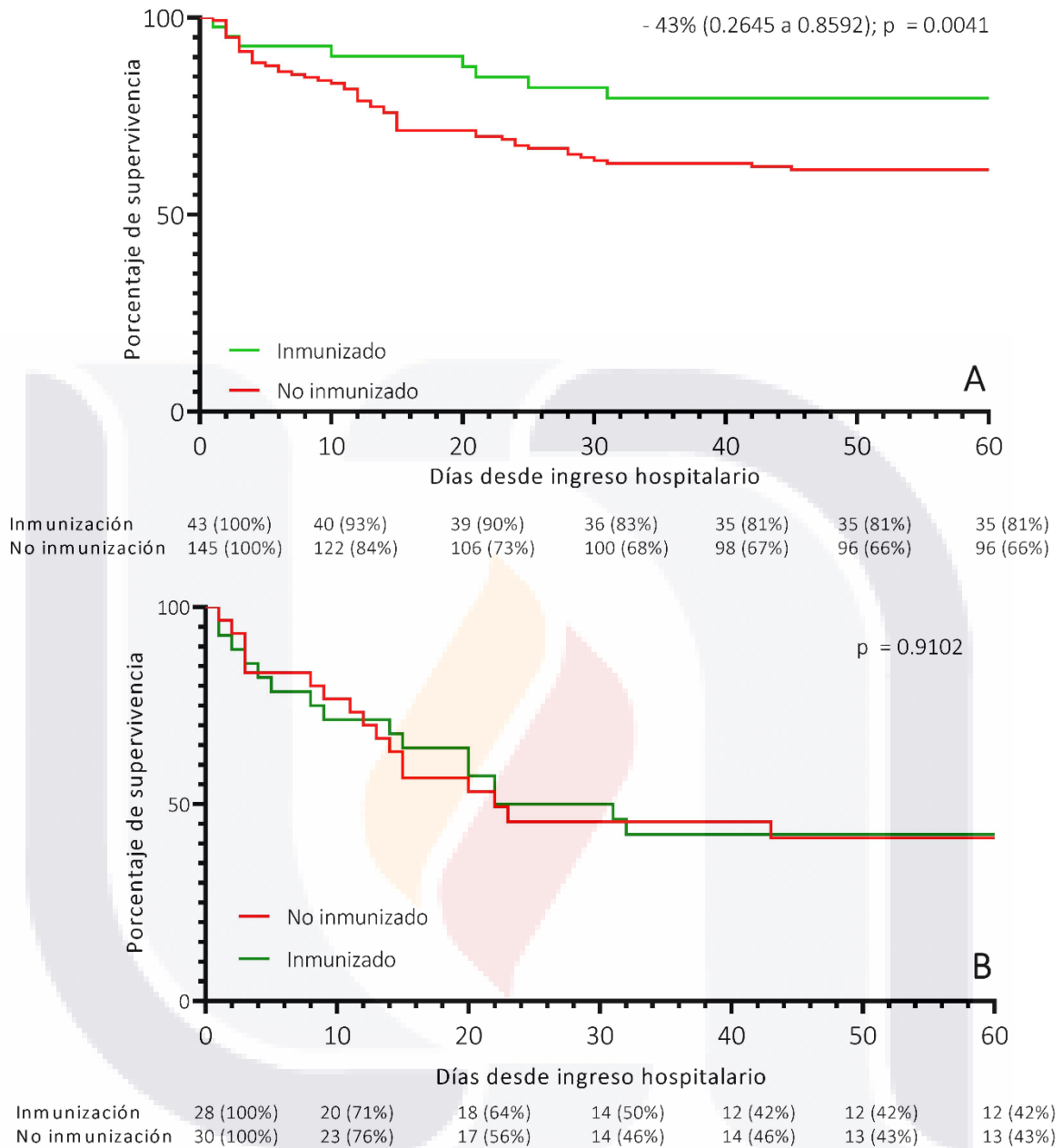


Figura 11. Mortalidad a los 60 días, estimación de Kaplan Meier según la presencia de inmunización o no inmunización. **A.** Ajustado por personas con índice de comorbilidad ≤ 3 puntos, Log-Rank p = 0.0041. **B.** Ajustado por personas con índice de comorbilidad > 3 puntos, Log-Rank p = 0.9102.

Tabla 6. análisis por comorbilidad.

Resultados	Total N = 246	No inmunizado n = 175	Inmunizado n = 71	p
Mortalidad ajustada				
Charlson ≤ 3	N/A	52/145 (35%)	8/43 (18%)	0.0041
Charlson > 3	N/A	17/30 (56%)	16/28 (57%)	0.9102

DISCUSIONES

De acuerdo con lo observado, la persona que tiene el antecedente de inmunización para SARS-CoV2 (en cualquiera de sus presentaciones) y un índice de comorbilidad de Charlson menor a 3 puntos (que se traduce en una supervivencia estimada de 77% a 10 años) tendrá un 53.4% menos posibilidad de fallecer que alguien sin antecedente de inmunización y con misma situación de comorbilidades en el contexto de COVID-19 grave. De todos los parámetros estudiados buscando gravedad, ninguno de ellos demostró presentar diferencias en ambos grupos de estudio.

La mortalidad en personas con un índice de comorbilidad de Charlson de 4 puntos o más independientemente del estado de inmunización presentarán mortalidad alta cercana al 57 – 59%. Sin los ajustes previamente descritos, no existen diferencias en mortalidad entre las poblaciones inmunizadas y las que no.

En Bahrain, un país de oriente medio en situación similar a nuestro país (zona de aplicación de múltiples vacunas para SARS-CoV2) analizaron los resultados y su relación con COVID-19, se implementaron cuatro vacunas (total = 1 003 960), incluyendo AstraZeneca, Pfizer/BioNTech, Sinopharm y Sputnik V. Se concluye que las cuatro vacunas fueron efectivas para reducir infecciones, hospitalizaciones, UCI admisiones y muertes en los individuos vacunados en comparación con los no vacunados, antes y durante el período en el que la variante Delta se volvió dominante en el país (mayo de 2021 hasta el presente)(36), con resultados similares a lo nuestro, le dan un enfoque global a la disminución de hospitalizaciones más que a un análisis de como llegan esas personas que ocupan hospitalización. Nuestra población también fue dirigida a la tercera ola de la enfermedad.

Un reporte comparativo de la efectividad de las vacunas Moderna, Pfizer/BioNTech y Janssen para disminuir las hospitalizaciones en personas sin compromiso inmunológico demostró que la vacuna Moderna sigue siendo la de efectividad superior (93%), seguido de la Pfizer/BioNTech (88%) y posteriormente la Janssen (71%); en todas ellas realizando determinación cualitativa de anticuerpos anti S1 de SARS-CoV2 con gran correlación a niveles elevados de los anticuerpos (37). Aunque en nuestro medio se han administrado otras diferentes vacunas, incluyendo AstraZeneca y Sinovac, podemos decir que todas las personas inmunizadas presentaron anticuerpos anti S1 de SARS-CoV2 y que en cambio, las no inmunizadas presentaron el 67%, sería muy valioso realizar la

determinación cuantitativa y comparar con ello si niveles más altos se pueden asociar a mayor protección contra la enfermedad una vez instalada la misma.

Dentro de los reportes semanales de la CDC, el 5 de noviembre de 2021 Entre las hospitalizaciones por enfermedades similares a COVID-19 entre adultos ≥ 18 años cuya infección o vacunación anterior ocurrió 90 – 179 días antes, las probabilidades ajustadas de COVID-19 confirmado por laboratorio entre adultos no vacunados con infección previa por SARS-CoV-2 fueron 5.49- veces más alto que las probabilidades entre los receptores completamente vacunados de una vacuna de ARNm COVID-19 que no tenían una infección documentada previa (IC 95% = 2.75 - 10.99) (38); que difiere a nuestros resultados donde prácticamente todos los pacientes con antecedente de inmunización presentaban IgM para S1 de SARS-CoV2. Los análisis secundarios que no se ajustaron por el tiempo desde la infección o la vacunación o el tiempo ajustado desde la infección o la vacunación de manera diferente, así como antes y durante la predominancia de la variante Delta produjeron resultados consistentes con la evidencia de que los títulos de anticuerpos neutralizantes después de recibir 2 dosis de la vacuna de ARNm COVID-19 son altos(38), situación que no se determinó en nuestra población pero se cuenta con las muestras para poder realizarse en posteriores estudios.

Un análisis de casos y controles en 21 sitios de Estados Unidos de América tenía el objetivo de evaluar la asociación entre la vacunación con vacunas de ARNm COVID-19 — ARNm-1273 (Moderna) y BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) —y la hospitalización por COVID-19 y, entre las personas hospitalizados por COVID-19, la asociación con la progresión a estado crítico enfermedad; incluyo un total de 4513 adultos hospitalizados entre el 11 de marzo y el 15 de agosto de 2021, con datos de resultado a 28 días sobre muerte y ventilación mecánica; se tenía mediana de edad, 59 años 48,8% mujeres, 1983 fueron casos los pacientes con COVID-19 y 2530 fueron controles sin COVID-19. Los pacientes no vacunados representaron el 84.2% (1669/1983) de las hospitalizaciones por COVID-19(39); siendo una proporción mucho mayor a la descrita en nuestro cohorte.

Respecto a la hospitalización por COVID-19 esta se asoció significativamente con una menor probabilidad de vacunación. Entre los 1197 pacientes hospitalizados con COVID-19, la muerte o la ventilación mecánica invasiva el día 28 se asoció con una menor probabilidad de vacunación (12.0% vs 24.7%; ORa, 0,33; IC 95%, 0.19 – 0.58)(39); aquí llama la atención que en su cohorte si se haya

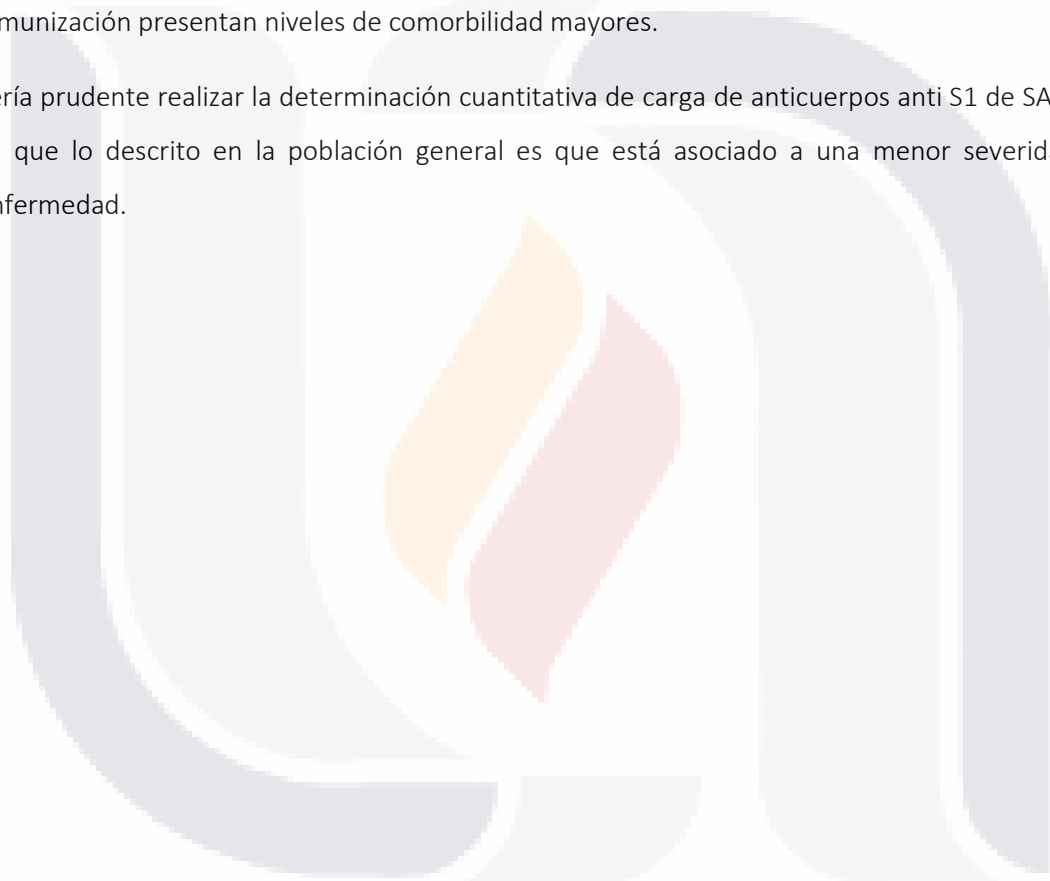
documentado menor progresión de la enfermedad a muerte o ventilación mecánica, que en nuestro caso no tuvo efecto sino hasta que se ajustó por enfermedad.

En una red de varios estados de Estados Unidos de América, se evaluó la efectividad de la vacuna contra las hospitalizaciones por COVID-19 entre adultos inmunocompetentes (≥ 18 años) durante marzo-agosto de 2021 utilizando un diseño de casos y controles. Entre 1669 casos de COVID-19 hospitalizados (11% completamente vacunados) y 1950 controles RT-PCR negativos (54% completamente vacunados), la efectividad de la vacuna fue mayor al 96% (IC 95%: 93 – 98%) entre los pacientes sin enfermedades crónicas en comparación con aquellos con enfermedades de ≥ 3 categorías de enfermedades (83% [IC 95%: 76 – 88%]). La efectividad de la vacuna fue similar entre los de 18 a 64 años frente a los mayores de 65 años ($p > 0.05$)(40). La efectividad de la vacuna contra el COVID-19 grave fue muy alta entre los adultos sin afecciones crónicas y disminuyó con el aumento de la carga de comorbilidades que es justamente la conclusión más significativa de nuestro estudio.

CONCLUSIONES

El antecedente de inmunización contra SARS-CoV2, con mayor peso en la inmunización con Pfizer/BioNTech disminuye la mortalidad de las personas con COVID-19 grave sólo en la población de adultos sin afecciones crónicas y con un aumento en la mortalidad similar al no estar inmunizado en función del aumento de las comorbilidades. Marcadores bioquímicos como creatinina, proteína C reactiva, troponina I y deshidrogenasa láctica se encontraron en mayor medida cuantía en población con antecedente de inmunización, lo que apoya a la idea de que quien se hospitaliza con inmunización presentan niveles de comorbilidad mayores.

Sería prudente realizar la determinación cuantitativa de carga de anticuerpos anti S1 de SARS-CoV2 ya que lo descrito en la población general es que está asociado a una menor severidad de la enfermedad.



GLOSARIO

Anticuerpo. Es una proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas, llamadas antígenos.

Enfermedad. Alteración del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.

Comorbilidad. En un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.

COVID-19. Por siglas en inglés, se refiere a la enfermedad por coronavirus-19.

Dispositivo de oxigenación. Se refiere a los diferentes dispositivos existentes mediante los cuales se administra oxígeno.

Inmunización. Es el proceso por el que una persona se hace inmune o resistente a una enfermedad infecciosa, por lo general mediante la administración de una vacuna.

Hipoxemia. Se refiere a un nivel de oxígeno en sangre inferior al normal, específicamente arterial.

SARS-CoV2. Es un virus de la gran familia de los coronavirus, un tipo de virus que infecta a seres humanos y algunos animales. La infección por el SARS-CoV-2 en las personas se identificó por primera vez en 2019.

Vacuna. Una vacuna es una preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra una enfermedad, mediante la estimulación de la producción de anticuerpos

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud de México. Información de la vacuna – Vacuna Covid [Internet]. Secretaria de Salud. 2021 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna/>
2. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines* 2021 61 [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2021 Aug 18];6(1):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41541-021-00292-w>
3. Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Aug 18];31(1):1–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2146>
4. AF C, CA S, F B, D M, L O, G D, et al. Impressive boosting of anti-S1/S2 IgG production in COVID-19-experienced patients after the first shot of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 6 [cited 2021 Aug 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33693610/>
5. Praet JT Van, Vandecasteele S, Roo A De, Vriese AS De, Reynders M. Humoral and cellular immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in nursing home residents. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2021 Aug 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8083580/>
6. OMS. La OMS válida la vacuna de Sinovac contra la COVID-19 para su uso de emergencia y fórmula recomendaciones provisionales sobre las políticas que se deben adoptar [Internet]. Comunicado de prensa Ginebra. 2021 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
7. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav*. 2021 Jul 1;5(7):947–53.
8. Ssa. Coronavirus - Información del estado de Aguascalientes [Internet]. Secretaria de Salud de Aguascalientes. [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.aguascalientes.gob.mx/coronavirus/>
9. UNAM LI de T e IE (iSTAR L del I de G de la. Sistema de Información de la Red IRAG [Internet]. Sistema de Información de la Red IRAG. 2021 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.gits.igg.unam.mx/red-irag-dashboard/reviewHome>
10. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020 May 1;20(5):533–4.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577> [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2021 Aug 18];383(27):2603–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>

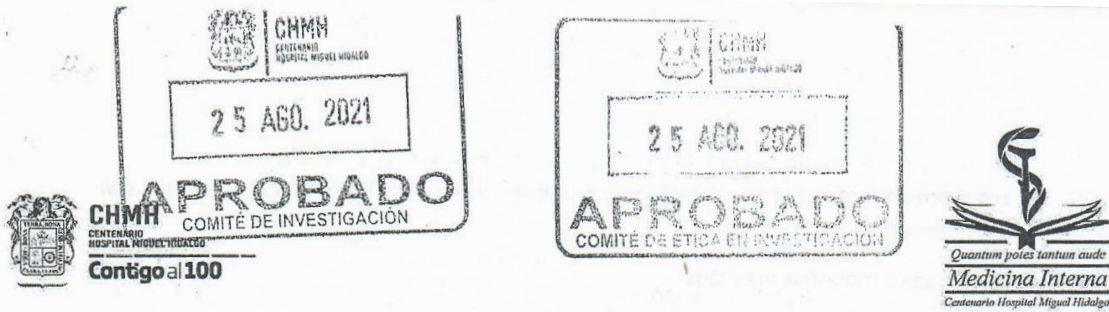
12. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* [Internet]. 2021 Jan 9 [cited 2021 Aug 18];397(10269):99–111. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620326611/fulltext>
13. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2021 Jul 17 [cited 2021 Aug 18];398(10296):213. Available from: </pmc/articles/PMC8266301/>
14. DY L, IV D, DV S, AI T, OV Z, AS D, 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* (London, England) [Internet]. 2021 Feb 20 [cited 2021 Aug 18];397(10275):671–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545094/>
15. FC Z, XH G, YH L, JY H, T J, LH H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020 Aug 15 [cited 2021 Aug 18];396(10249):479–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702299/>
16. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575> [Internet]. 2020 May 15 [cited 2021 Aug 18];383(25):2451–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009575>
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2021 Aug 18];323(13):1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
18. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Aug 18];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Aug 18];395(10223):497–506. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>
20. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Jul 1;14(4):375–9.
21. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet].

- 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 18];164. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822720304642/fulltext>
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan 1;40(5):373–83.
 23. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2021 Dec 30];173(6):676–82. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/173/6/676/182985>
 24. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jun 1;95(6):1138–47.
 25. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 18];15(3):e0230548. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230548>
 26. Spagnolo P, Cozzi A, Foà RA, Spinazzola A, Monfardini L, Bnà C, et al. CT-derived pulmonary vascular metrics and clinical outcome in COVID-19 patients. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 18];10(6):1325. Available from: </pmc/articles/PMC7276354/>
 27. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D, et al. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul 1;96:291–3.
 28. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 18];18(6):1324–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14859>
 29. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, Elgaml A, Amin M, El-Mowafy M, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Aug 18];92(11):2473–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26166>
 30. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020 51 [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2021 Aug 18];5(1):1–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0148-4>
 31. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Aug 18];92(7):856–62. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25871>

32. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 18];505:190. Available from: [/pmc/articles/PMC7094472/](#)
33. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2020 Oct 1;509:135–8.
34. Martinez AC, Dewaswala N, Tuarez FR, Pino J, Chait R, Chen K, et al. VALIDATION OF SOFA SCORE IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19. *Chest* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Aug 18];158(4):A613. Available from: [/pmc/articles/PMC7548680/](#)
35. Vandenbrande J, Verbrugge L, Bruckers L, Geebelen L, Geerts E, Callebaut I, et al. Validation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and IV Score in COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021.
36. Alqahtani M, Bhattacharyya S, Alawadi A, Al H, Jaleela M, Sayed A, et al. Morbidity and mortality from COVID-19 post-vaccination breakthrough infections in association with vaccines and the emergence of variants in Bahrain. 2021 Aug 24 [cited 2021 Dec 31]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
37. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Sep 24 [cited 2021 Dec 31];70(38):1337–43. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7038e1.htm>
38. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, DeSilva MB, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19–Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity — Nine States, January–September 2021. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Nov 5 [cited 2021 Dec 31];70(44):1539. Available from: [/pmc/articles/PMC8568091/](#)
39. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA* [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2021 Dec 31];326(20):2043–54. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786039>
40. Lewis NM, Naioti EA, Self WH, Ginde AA, Douin DJ, Keipp Talbot H, et al. Effectiveness of mRNA vaccines in preventing COVID-19 hospitalization by age and burden of chronic medical conditions among immunocompetent US adults, March–August 2021. *J Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2021 Dec 31]; Available from: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab619/6472998>

Anexo A. Consentimiento bajo información



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO

Perfil de vacunación para SARS-CoV2, anticuerpos IgG anti S1 del SARS-CoV2 y severidad de COVID-19 en personas hospitalizadas en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

FECHA DE PREPARACIÓN: 24/08/2021 VERSIÓN: 1.1

Investigador principal: Jaime Froylán Rojas Terán.

Dirección del investigador: Servicio de Medicina Interna, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Av. Gómez Morin S/N, Colonia, La Estación-La Alameda, Aguascalientes, Aguascalientes.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):
449 195 6670

Investigadores participantes: Jaime Froylán Rojas Terán, Juan Luis Villalobos Delgado, Ana Sarahí Tapia Cornejo, Daniela Alejandra Chávez García, Miguel Ángel Galindo López y José Manuel Arreola Guerra.

Nombre del patrocinador del estudio: No aplica.

Dirección del patrocinador: No aplica.

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Version 1.0, 17/08/2021.

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.

- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a). _____

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

Determinar si la presencia de anticuerpos IgG anti S1 de SARS-CoV2 en el contexto de posible antecedente de enfermedad o vacunación previa para COVID-19 impacta en la severidad de este cuadro

La duración del estudio es:

30 días.

El número aproximado de participantes será:

200 personas.



Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores (adultos, adultos mayores).

Sexos elegibles para estudio: todos.

Acepta Voluntarios Saludables: No.

Hospitalización en Centenario Hospital Miguel Hidalgo de julio de 2021 a septiembre de 2021.

Con diagnóstico de COVID-19 grave (prueba PCR-RT para SARS-CoV2 positiva/TC computarizada CORADS 5).



PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: permitir separar plasma de la muestra ya tomada para la determinación cualitativa de presencia de anticuerpo IgG anti-S1 de SARS-CoV2.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

- Historia clínica, revisión de expediente clínico electrónico, determinación de IgG antiS1 SARS-CoV2 y almacenamiento de suero en refrigeración para análisis posterior.

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

Ninguna.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Se tendrá bajo resguardo suero en congelación, este material es acelular y no podrá ser utilizado más que para la determinación cuantitativa de los anticuerpos.

BENEFICIOS POTENCIALES

Documentar la presencia de inmunidad humoral previa como posible disminución de riesgo de progresión de la enfermedad.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

Los costos de operación son cubiertos por el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

COMPENSACION

No aplica.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verán afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES POR SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio si se documenta enfermedad renal crónica preexistente.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: **completar historia clínica en caso de requerirse.**



CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de ética.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con **Jaime Froylán Rojas Terán** y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de dudas respecto al procedimiento, por favor póngase en contacto con **Jaime Froylán Rojas Terán** (4491956670), médico residente de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. **Jaime Azael López Valdez**, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).



DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

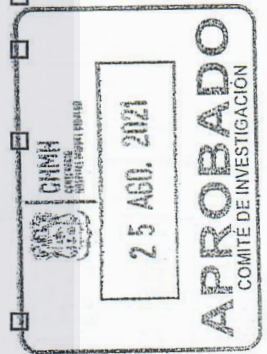
Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

- | | SÍ | NO |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Jaime Froylán Rojas Terán. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Azael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 4734). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del participante

Firma

(Coloque huella digital si no sabe escribir).

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma

Nombre del investigador

Firma

Testigo 1 (relación con paciente)

Firma

Dirección: _____

Testigo 2 (relación con paciente)

Firma

Dirección: _____

A _____ de _____ de 2021, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo con domicilio en Av. Gómez Morán S/N, Colonia La Estación – La Alameda, Aguascalientes, Aguascalientes.

