

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“ASOCIACIÓN DEL CURSO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 CON
VACUNACIÓN PARA INFLUENZA ESTACIONAL EN ADULTOS MAYORES
HOSPITALIZADOS”**

Por

DR. JOSÉ GUADALUPE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GERIATRÍA CLÍNICA**

DICIEMBRE 2021

**“ASOCIACIÓN DEL CURSO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 CON
VACUNACIÓN PARA INFLUENZA ESTACIONAL EN ADULTOS MAYORES
HOSPITALIZADOS”**

Aprobación de la tesis:



Dr. Ricardo Salinas Martínez
Director de la tesis



Dra. Rocío Morales Delgado
Co-Director de la tesis



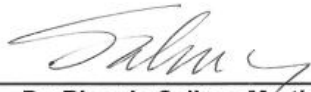
Dra. Laura Marina Nuzzolo Shihadeh
Co-Director de la tesis



Dr. Abraham Antonio Vázquez García
Coordinador de Enseñanza



Dra. Rocío Morales Delgado
Coordinador de Investigación



Dr. Ricardo Salinas Martínez
Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

“Fíate de Jehová de todo tu corazón, Y no te apoyes en tu propia prudencia.
Reconócelo en todos tus caminos, Y él enderezará tus veredas.
No seas sabio en tu propia opinión; Teme a Jehová, y apártate del mal;
Porque será medicina a tu cuerpo, Y refrigerio para tus huesos.”
Proverbios 3:5-8

A Dios le doy gracias por permitirme realizar la especialidad en Geriátrica Clínica, no cabe duda de que al poner todas las cosas en sus manos, todo fluye, todo sale mejor, verdaderamente sin ÉL no lo hubiera logrado.

Quiero agradecer especialmente a mi esposa Kristell Arjona, mi ayuda idónea, mi complemento y mi fuente de energía, sin su apoyo, tampoco lo hubiera logrado, llegaste en el momento exacto, llenando un hogar con amor, color y sabor. Gracias por todo.

Agradezco a mi familia, mis padres Cristóbal y Leticia, mis hermanos Adriana, Eduardo y Amando, mis cuñados Roberto, Liz, Elizabeth, mis sobrinos Amanda, Gael, Luciana y el sobrino que viene en camino, mis suegros Roberto y Adriana, por todo el apoyo incondicional en todos los sentidos, en todas las etapas que me dieron desde el inicio de la carrera hasta este punto.

Agradezco al Dr. Ricardo Salinas por permitirme entrar al programa, por sus enseñanzas, paciencia, dedicación y dirección. A la Dra. Rocío Morales, y a la Dra. Laura Nuzzolo, excelentes profesoras de Geriátrica e Infectología, por estar al pendiente del inicio, progreso y culminación de éste trabajo, y por ser ejemplos a seguir como personas y como profesionistas de la salud.

A todo el personal del Hospital Universitario, técnicos, enfermeras, radiólogos, personal de laboratorio, intendencia, guardias de seguridad, secretarías, trabajadores sociales, pero sobre todo a los pacientes que me permitieron atenderlos, porque ellos son motivo de encontrar la verdad.

Agradezco a mis compañeros y colegas de profesión, a mis compañeros de la facultad, por cada experiencia vivida, y sobre todo a mis compañeros de residencia, desde Medicina Interna hasta Geriátrica propiamente, cada uno de ustedes se convirtieron en mis verdaderos maestros, de todos he aprendido y seguiré aprendiendo, espero la vida y el destino nos permita seguir trabajando juntos, el mundo es mejor por personas como ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I		
Página		
1. RESUMEN		10
Capítulo II		
2. INTRODUCCIÓN		13
Capítulo III		
3. MARCO TEÓRICO		16
3.1 Enfermedad por coronavirus (COVID-19)		16
3.2 Vacunación		22
Capítulo IV		
4. INVESTIGACIÓN		26
4.1 Justificación		26
4.2 Hipótesis		26
4.3 Objetivo general		26
4.4 Objetivos secundarios		27
Capítulo V		
5. MATERIAL Y MÉTODOS		28
5.1 Tipo de estudio		28
5.2 Aprobación comité de ética		28
5.3 Lugar de estudio		28
5.4 Población de estudio		28
5.5 Criterios de inclusión		28
5.6 Criterios de exclusión		28
5.7 Criterios de eliminación		29
5.8 Metodología		29
5.9 Mecanismo de confidencialidad		30
5.10 Tamaño de la muestra		31
5.11 Análisis estadístico		32
5.12 Eventos adversos y notificación		32

Capítulo VI	
6. RESULTADOS	33
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	39
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIONES	43
Capítulo IX	
9. ANEXOS	44
9.1 Anexo no. 1. Listado de verificación	44
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	46
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	51

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Estimación del tamaño muestra	31
2. Tabla 1. Características demográficas, comorbilidades y sintomatología reportada de la población	35
3. Tabla 2. Curso clínico y frecuencia de complicaciones reportadas de Forma intrahospitalaria	37
4. Tabla 3. Regresión logística para el riesgo de distintas complicaciones en vacunados contra influenza en el 2020	38
5. Tabla 4. Desenlace de fallecimiento intrahospitalario en pacientes vacunados contra influenza estacional en los últimos 5 años	38

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Figura 1. Proceso de reclutamiento de pacientes	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ARN: Ácido ribonucleico.

IDSA: Infectious Disease Society of America/ Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction / Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.

MERS-CoV: Middle East respiratory síndrome by a coronavirus / Síndrome Respiratorio de Oriente Medio por coronavirus.

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2.

COVID-19: Enfermedad causada por coronavirus 2019.

ACE-2: Angiotensin-converting enzyme 2 / Enzima convertidora de angiotensina tipo 2.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

NAAT: Nucleic Acid Amplification Test / Prueba de amplificación de ácido nucléico.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

HR: Hazard ratio / Cociente de riesgo.

AEMA: Alta especialidad y medicina avanzada.

OR: Odds ratio / razón de posibilidades.

DE: Desviación estándar.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

IAM: Infarto agudo al miocardio.

FA: Fibrilación auricular.

TSV: Taquicardia supraventricular.

TEP: Tromboembolia pulmonar.

NIH: Neumonía intrahospitalaria.

NAV: Neumonía asociada a ventilación.

NPA: Neumonía por aspiración.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

CAPÍTULO I
1. RESUMEN

Dr. José Guadalupe Hernández Hernández

Diciembre de 2021

Universidad Autónoma de Nuevo León

Título: Asociación del curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 con vacunación para influenza estacional en adultos mayores hospitalizados.

Número de páginas: 54 páginas.

Candidato al grado de MÉDICO ESPECIALISTA en Geriatría Clínica

Área de estudio: Ciencias de la Salud

Objetivo de la investigación: Determinar la asociación del curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 con antecedentes de vacunación contra la influenza estacional en adultos mayores hospitalizados.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, de casos y controles. El estudio incluyó a adultos mayores de 65 años ingresados en la unidad COVID-19 del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Se observó la evolución clínica de cada paciente durante la hospitalización, las historias clínicas proporcionaron antecedentes de vacunación contra la influenza estacional de los últimos 5 años. La metodología consistió en medir la duración de la estancia hospitalaria, necesidad de terapia intensiva, sus requerimientos de oxígeno (cánulas nasales, máscara de oxígeno, cánulas de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva), así como las complicaciones que ocurrieron en la hospitalización (síndrome de dificultad respiratoria aguda,

shock séptico, cardíaco, neurológico, tromboembólico, complicaciones renales, traqueostomía o gastrostomía) y el desenlace (alta médica o muerte). El análisis de los datos se realizó utilizando SPSS versión 23.0 y las variables categóricas se analizaron con Pearson X^2 .

Resultados: De marzo a agosto de 2021, se reclutaron 155 pacientes de 65 años o más, 10 pacientes fueron excluidos por falta de información de la historia clínica, y 20 que no reunieron los criterios de inclusión.

El 76,2% (48) de los pacientes con antecedentes de vacunación permanecieron menos de 15 días hospitalizados, 20,6% (13) entre 15-30 días y 3,2% (2) más de 30 días; mientras que de los pacientes que no vacunados el 80,6% (50) estuvo menos de 15 días, 12,9% (8) entre 15-30 días y 6,5% (2) más de 30 días.

Los modelos para factores protectores para muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 vacunados contra la influenza estacional, el padecer neumonía presentó un OR = 0.42 (0.20-0.90 IC 95%, $p= .027$), el SDRA con OR = 0.36 (0.15-0.84 IC 95%, $p= .019$), choque séptico OR = 0.41 (0.19-0.87 IC 95%, $p= .022$), complicaciones cardíacas con OR = 0.54 (0.26-1.13 IC 95%, $p= .104$), complicaciones renales con OR = 0.57 (0.27-1.20 IC 95%, $p= .145$), de complicaciones neurológicas se reporta un OR = 0.50 (0.24-1.04 IC 95%, $p= .064$), complicaciones tromboembólicas con OR = 0.45 (0.21-0.95 IC 95%, $p= .038$) y de traqueostomía y gastrostomía un OR = 0.41 (0.22-0.98 IC 95%, $p= .045$).

Conclusiones: La asociación entre el antecedente de vacunación contra influenza estacional y el desenlace de muerte en pacientes de ≥ 65 años de edad con diagnóstico de COVID-19 no fue estadísticamente significativo ($p= .06$), sin embargo, los modelos de regresión logística

sugieren que la vacunación contra influenza constituye un factor protector en el desarrollo de complicaciones durante la hospitalización por COVID-19 en pacientes mayores de 65 años.

CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV) -2, un nuevo coronavirus de la misma familia que el SARS-CoV y el síndrome respiratorio coronavirus de Oriente Medio, se ha extendido por todo el mundo y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a declarar una pandemia. (1)

La enfermedad causada por coronavirus 2019 (COVID-19) se puede clasificar en leve, moderada, grave o crítica dependiendo del grado de compromiso respiratorio del paciente. Se ha reportado que en general la tasa de letalidad es de alrededor de 2.3 % (2), sin embargo, la mortalidad aumenta con la edad avanzada. En China, las tasas de mortalidad fueron del 8 y 15 % entre las personas de 70-79 años y de 80 años o más respectivamente; en Reino Unido, el riesgo de muerte entre las personas de 80 años o más fue 20 veces mayor que entre las personas de 50 a 59 años. En los Estados Unidos, la mortalidad fue más alta entre las personas mayores, y el 80 % de las muertes ocurrieron en personas de 65 años o más.(3)

Por otro lado, el virus de influenza estacional es un virus respiratorio anual altamente contagioso y puede aumentar en algunas personas la morbilidad y la mortalidad (4). La influenza A por sí sola ha causado una enfermedad pandémica, mientras que la influenza B y C han causado enfermedad en proporción epidémica. (5). El cuadro clínico inicia con la aparición abrupta de fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Estos síntomas se acompañan de manifestaciones del tracto respiratorio, como tos no productiva, odinofagia y rinorrea (6). La principal complicación de la influenza es la neumonía, que se presenta con mayor frecuencia

en ciertos grupos de pacientes con enfermedades crónicas subyacentes que se clasifican como de alto riesgo. La neumonía viral primaria es la más grave, aunque la menos común, de las complicaciones neumónicas de la influenza, y la neumonía sobre-infectada bacteriana secundaria es una complicación importante de la influenza y contribuye sustancialmente a la morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes ≥ 65 años de edad (7). Por esto la recomendación internacional es la vacunación anual de pacientes mayores de 6 meses de edad. [\(32\)AGREGAR REFERENCIA CDC](#)

En lo que respecta a COVID-19, las vacunas contra el virus de influenza mantienen activo el sistema inmunológico a través del Receptor 7 tipo Toll-Like. Este receptor tiene una unión importante a virus respiratorios de ARN monocatenarios, como el SARS-CoV-2, debido a una similitud en sus estructuras. La estimulación del sistema inmunológico por estas vacunas podría ocurrir mediante la activación temprana del sistema inmunológico (reactividad cruzada), lo que facilitaría la detección temprana de la infección por SARS-CoV-2. (8)(9)

Un estudio realizado en 2020 sugiere que la vacunación contra la influenza se ha asociado con un menor riesgo de infección por SARS-CoV-2, ya que el aumento del 10% en la cobertura de vacunación contra la influenza se asoció con una reducción del 28% en la tasa de muerte por COVID-19 en ancianos. Los pacientes vacunados contra la influenza tuvieron un 8% menos de probabilidades de ingresar en la unidad de cuidados intensivos, un 18% menos de probabilidades de requerir ventilación mecánica y un 17% menos de probabilidades de muerte en comparación a aquellos pacientes sin historia de inmunización. (8)

Además, en un estudio realizado en Brasil, los pacientes con COVID-19 que recibieron la vacuna antigripal trivalente inactivada, tuvieron probabilidades significativamente más altas de sobrevivir y menos necesidad de cuidados hospitalarios intensivos que pacientes sin vacunación reciente contra la influenza. (10)

Finalmente, en un estudio italiano, la tasa de cobertura regional de vacunación contra la influenza estuvo inversamente asociada con los índices de propagación del SARS-CoV-2 y las consecuencias clínicas en la población italiana de 65 años o más. Basándose en los coeficientes de regresión ajustados, se estimó que un aumento del 1% en la tasa de cobertura de vacunación de influenza entre los sujetos de 65 años o más, supondría una reducción de infección por SARS-CoV-2 de 78,560 sujetos, 2,512 pacientes hospitalizados con síntomas y 1,989 defunciones. (11)

Por lo tanto, resulta de relevancia clínica y epidemiológica determinar la asociación entre el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 y el antecedente de vacunación contra influenza estacional en adultos mayores hospitalizados.

CAPÍTULO III

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS-2019 (COVID-19).

Desde diciembre de 2019, fue identificado como causa de neumonía un virus que afecta pacientes en la ciudad de Wuhan, en China, un nuevo coronavirus de ARN de la misma familia que el síndrome respiratorio agudo severo-CoV (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Este agente fue denominado Coronavirus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV-2). La Organización Mundial de la Salud nombró la entidad patológica como la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) y posteriormente la declaró pandemia debido a la alta tasa de contagio. (1)

Transmisión y periodo de incubación:

Varios grupos de investigación han identificado de forma independiente al SARS-CoV-2 como perteneciente a la familia de los beta-coronavirus, con un genoma casi idéntico al del coronavirus de murciélago. El SARS-CoV-2 usa el mismo receptor que el SARS-CoV [enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)] y se propaga principalmente a través del tracto respiratorio. La transmisión de aerosol de persona a persona es, la principal fuente de contagio, que ocurre principalmente a través de gotas. Las partículas de virus, que están presentes en las secreciones del sistema respiratorio de una persona infectada, infectan a otras a través del contacto directo con las membranas mucosas con una mediana de período de incubación de entre 2 y 12 días (mediana de 5.1 días) (1).

Cuadro Clínico:

La presentación clínica de COVID-19 comienza dentro de los 14 días posteriores a la exposición; sin embargo, en la mayoría de los casos, los síntomas se presentan después de aproximadamente 5 días y el inicio de los síntomas es dentro de los 11.5 días en el 97.5% de los individuos. (1)

Se ha observado que la infección puede ser asintomática, sin embargo, la proporción de infecciones asintomáticas no se ha estudiado de manera prospectiva y sistemática, aunque se estima que 30-40% de las infecciones se presenta de esta forma según los datos de tres grandes cohortes que identificaron casos mediante pruebas basadas en la población. (12)

En cuanto a la presentación clínica de la infección sintomática varía de leve a crítica y la gravedad se distribuye de la siguiente manera:

- Enfermedad leve (neumonía leve o nula) en el 81%.
- Enfermedad moderada
- Enfermedad grave (p. Ej., Con disnea, hipoxia o afectación pulmonar > 50% en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas) en 14%.
- Enfermedad crítica (p. Ej., Con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica) en el 5 %. (2)

El cuadro grave puede presentarse en individuos sanos de cualquier edad, sin embargo, ocurre predominantemente en adultos con comorbilidades subyacentes o de edad avanzada. Las entidades que se han asociado con enfermedades graves y mortalidad incluyen: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, cáncer (en particular neoplasias hematológicas, cáncer de pulmón y enfermedad metastásica) y consumo de tabaco. (13)

La manifestación grave más frecuente de infección por COVID-19 es la neumonía, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. No existen síntomas o signos específicos que puedan distinguir de forma fiable la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, el desarrollo de disnea aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas iniciales puede sugerir COVID-19. (14)

La gama de síntomas son los siguientes:

1. Tos en el 50 %
2. Fiebre (subjettiva o $> 38^{\circ} \text{C}$) en el 43 %
3. Mialgia en 36 %
4. Cefalea en el 34 %
5. Disnea en el 29 %
6. Dolor de garganta en un 20 %
7. Diarrea en el 19 %
8. Náuseas / vómitos en el 12 %
9. Anosmia, disgeusia, dolor abdominal y rinorrea en menos del 10 % cada uno. (15)

En algunos estudios, los trastornos de anosmia y disgeusia se han informado con unas prevalencias agrupadas del 52 y el 44 %, respectivamente. La mayoría de los trastornos subjetivos del olfato y el gusto asociados a COVID-19 no parecen ser permanentes, y hasta el 89% se resuelve dentro de las primeras cuatro semanas. (16)

Comentado [LN1]: referencia

Complicaciones asociadas a COVID-19:

Algunas de las complicaciones que puede generar la infección por SARS-CoV-2 son las siguientes:

- Insuficiencia respiratoria: el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave y puede manifestarse poco después del inicio de la disnea. Se desarrolla en una media de ocho días después del inicio de los síntomas.
- Complicaciones cardíacas y cardiovasculares: incluye arritmias, lesión cardíaca aguda y shock cardiogénico en el 17, el 7 y el 9 %, respectivamente. (13)
- Complicaciones tromboembólicas: incluida la embolia pulmonar y el accidente cerebrovascular agudo (incluso en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo)
- Complicaciones inflamatorias: algunos pacientes con COVID-19 grave tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria, similar al síndrome de liberación de citocinas, con fiebre persistente, marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Dímero D, ferritina) y citocinas proinflamatorias elevadas (17); se han descrito otras complicaciones inflamatorias y manifestaciones mediadas por autoanticuerpos. Puede producirse el síndrome de Guillain-Barré, que comienza entre 5 y 10 días después de los síntomas iniciales. (18)

Diagnóstico:

El cuadro clínico y la evolución siempre serán imprescindibles para el diagnóstico, así como los antecedentes de contacto cercano con otra persona infectada por COVID-19. (19)

En los estudios de laboratorio, los hallazgos más comunes entre los pacientes que se encuentran hospitalizados con COVID-19 incluyen linfocitopenia, niveles elevados de aminotransaminasas, niveles elevados de lactato deshidrogenasa, marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Ferritina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) y anomalías en las pruebas de coagulación. (20)

De ser posible, todos los pacientes sintomáticos con sospecha de infección por COVID-19 deben someterse a pruebas; el diagnóstico no puede hacerse definitivamente sin pruebas moleculares.. En cuanto a la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), para detectar ARN del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior es la prueba de diagnóstico inicial preferida para COVID-19. Las muestras de las vías respiratorias superiores son las muestras principales para el SARS-CoV-2 NAAT; se recomiendan la recolección de una de las siguientes muestras:

- Muestra de hisopado nasofaríngeo, recolectado por un profesional de la salud
- Muestra de hisopado nasal de ambas fosas nasales anterior, recolectada por un profesional de la salud o por el paciente en el lugar o en casa (usando un hisopo de poliéster flocado o hilado)

- Hisopo nasal de cornete medio, recogido por un profesional de la salud o por el paciente supervisado en el lugar (utilizando un hisopo cónico flocado)
- Lavado / aspirado nasal o nasofaríngeo, recogido por un profesional de la salud
- Muestra de hisopado orofaríngeo, recolectado por un profesional de la salud. (21)

Los pacientes que recogen sus propias muestras (de cualquier tipo) deben recibir instrucciones detalladas sobre la técnica correcta. Una prueba de amplificación de ácido nucleico positiva (NAAT; p. Ej., RT-PCR) para SARS-CoV-2 generalmente confirma el diagnóstico de COVID-19. (21)

3.2 VACUNACIÓN:

Vacunación de influenza estacional en Adultos Mayores:

La influenza estacional ocasiona epidemias casi todos los años, principalmente durante la temporada de invierno en climas templados. Los virus de influenza cambian con frecuencia sus características antigénicas y su posterior propagación depende de la susceptibilidad de la población a los virus con nuevos antígenos. Una importante medida de salud pública para prevenir la infección por influenza es la vacunación anual. La protección proporcionada por las vacunas se basa en la inducción de anticuerpos neutralizantes de virus, principalmente contra una proteína que se encuentra en la superficie del virus, llamada hemaglutinina. (22)

Eficacia de la vacuna para influenza estacional:

Se ha demostrado que la vacunación contra la influenza estacional se relaciona a una reducción significativa en el riesgo de hospitalización debido a la influenza confirmada por laboratorio entre adultos de ≥ 50 años de edad. (23)

En un estudio poblacional en los Estados Unidos que evaluó el efecto de la vacunación contra la influenza en la gravedad de la enfermedad entre pacientes hospitalizados ≥ 65 años de edad durante la temporada de influenza de 2013 a 2014, la vacunación se asoció con una reducción del riesgo de ingreso en la Unidad de cuidados intensivos (UCI) y de mortalidad hospitalaria, así como como una reducción de la estancia en la UCI y en el hospital. (24)

Un informe que evaluó la asociación entre el número de vacunaciones anuales consecutivas contra la influenza y la mortalidad por todas las causas de más de 26.000 personas mayores que viven en una comunidad de Países Bajos, determinó que una primera vacunación se asoció con una reducción anual del riesgo de mortalidad del 10 %, mientras que la revacunación se asoció con una reducción del 24 % en la mortalidad general y una reducción del 28 % durante las epidemias, con una tendencia hacia un mayor beneficio con cada vacunación consecutiva. Así mismo, la interrupción de la vacunación se asoció con un aumento significativo del riesgo de mortalidad ([HR] 1.25, IC del 95%: 1.10-1.42), un efecto que se revirtió al reiniciar la vacunación anual. (25)

Vacunación de influenza estacional en la infección por COVID-19.

Es posible que la vacunación contra la influenza pueda actuar como un estimulador inmunológico inespecífico en pacientes con COVID-19 llevando a la activación temprana del sistema inmunológico para atacar SARS-CoV-2 antes de invadir las células. (8)

La estimulación del sistema inmunológico por las vacunas contra la influenza podría ocurrir mediante la activación temprana del sistema inmunológico (reactividad cruzada), lo que facilita la detección temprana del SARS-CoV-2. La vacuna contra la influenza mantiene activo el sistema inmunológico a través del Receptor 7 tipo Toll-Like. Este receptor tiene una unión importante a virus respiratorios de ARN monocatenarios, como el SARS-CoV-2, debido a una similitud en sus estructuras. (8) (9)

Por otro lado, estudios sugieren que la vacunación contra la influenza se ha asociado con un menor riesgo de infección por COVID-19, ya que el aumento del 10% en la cobertura de vacunación contra la influenza se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 28% en la tasa de muerte por COVID-19 en los ancianos. Los pacientes vacunados contra la influenza tuvieron un 8% menos de probabilidades de ingresar en la unidad de cuidados intensivos, un 18% menos de probabilidades de requerir ventilación mecánica y un 17% menos de probabilidades de muerte en comparación a aquellos pacientes sin historia de inmunización. (8)

En un estudio realizado en Brasil, los pacientes con COVID-19 que recibieron la vacuna antigripal trivalente inactivada en 2020, tuvieron probabilidades significativamente más altas de sobrevivir y menos necesidad de cuidados hospitalarios intensivos que pacientes sin vacunación reciente contra la influenza, incluso si se les administró después del inicio de los síntomas relacionados con la infección por el SARS-CoV-2. (10)

Por otro lado, en países como Taiwán hubo una disminución de casi el 50% de la incidencia en influenza estacional en 2020 por las medidas establecidas por la pandemia de COVID-19. (26)

Además, vacunar a los adultos mayores contra enfermedades prevenibles puede disminuir la mortalidad de COVID-19 debido a la coinfección de patógenos. La influenza estacional como factor de riesgo de COVID-19 podría ser una consideración importante durante las futuras oleadas de COVID-19 en el hemisferio norte y en todo el mundo. Esta medida podría

prevenir del 20% al 60% de las infecciones por influenza y potencialmente un porcentaje similar de morbilidad y mortalidad por COVID-19 atribuible a la coinfección. (23) Esto es especialmente relevante para niños que juegan un papel significativo en la transmisión y en ancianos que por su inmunosenescencia podrían tener presentaciones más graves y mayor mortalidad. (27)

CAPÍTULO IV

4. INVESTIGACIÓN

4.1 Justificación

Resulta de especial interés instaurar estrategias para disminuir la morbilidad de pacientes geriátricos, por lo que evaluar si el antecedentes de inmunización contra influenza estacional impactará en la evolución de adultos mayores con infección por SARS-CoV-2 podría contribuir en generar nuevas medidas en el manejo y prevención de COVID-19 en esta población.

4.2 Hipótesis

- Nula:

El antecedente de la administración de la vacuna contra el virus de influenza no cambia el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en adultos mayores.

- Alterna:

El antecedente de la administración de la vacuna para influenza estacional cambia el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en adultos mayores.

4.3 Objetivo general

Determinar la asociación del curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 con el antecedente de vacunación contra influenza estacional en adultos mayores hospitalizados.

4.4 Objetivos secundarios

- Determinar la asociación de vacunación contra influenza estacional con las complicaciones presentadas de forma intrahospitalaria por la infección por SARS-CoV-2 en adultos mayores.
- Caracterizar las manifestaciones clínicas de infección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 65 años.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio

- Es un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, de casos y controles.

5.2 Aprobación comité de ética

GE21-00001

5.3 Lugar de estudio

Unidad de Diagnóstico de Infecciones Respiratorias Agudas de la Torre de Alta Especialidad y Medicina Avanzada (AEMA) del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León.

5.4 Población de estudio

Adultos \geq 65 años de edad.

5.5 Criterios de inclusión:

- Adultos \geq 65 años, de ambos sexos, de cualquier raza o etnia.
- Paciente Hospitalizado.
- Diagnóstico confirmado a través de RT-PCR, o antígeno de exudado nasofaríngeo u otro espécimen respiratorio para SARS-CoV-2.

5.6 Criterio de exclusión:

- Ser < 65 años.

- Diagnóstico alternativo a infección por SARS-CoV-2 confirmado a través de estudios microbiológicos y de imagen.

5.7 Criterios de eliminación

- Pacientes que a juicio del investigador deban ser eliminados del estudio

5.8 Metodología

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, de casos y controles que incluyó a adultos mayores de 65 años ingresados en la Unidad de Diagnóstico de Infecciones Respiratorias Agudas de la Torre de Alta Especialidad y Medicina Avanzada (AEMA) del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González con diagnóstico confirmado por qPCR de infección por SARS-CoV-2 vacunados y no vacunados contra virus de influenza.

5.8.1 Cribado de población.

Todo paciente ingresado a la Unidad de Diagnóstico de Infecciones Respiratorias Agudas de AEMA del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de 65 años o más con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 por RT-PCR utilizando protocolo Berlín o prueba de antígeno de exudado nasofaríngeo fue evaluado para corroborar criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

En aquellos pacientes que reunieron los criterios se procedió a explicación y consentimiento informado verbal para participar en el protocolo. Se recopiló información de interés del expediente clínico de cada paciente durante su estancia hospitalaria, obteniendo datos demográficos y clínicos que incluyeron: edad, género, enfermedades subyacentes o comorbilidades, síntomas (fiebre, tos, esputo, disnea, dolor torácico, erupción cutánea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, alteración del estado neurológico,

etc.), en base al listado de verificación (Anexo no. 1). Una vez obtenido todos los datos requeridos se dio por terminada la participación del sujeto en el estudio.

Los pacientes fueron agrupados en aquellos que tuvieron el resultado detectado RT-PCR o antígeno para SARS-CoV-2 con antecedentes de vacunación para influenza estacional, y otro grupo será la población de pacientes que obtengan el resultado detectado RT-PCR o antígeno para SARS-CoV-2 sin el antecedente de vacunación para influenza estacional. (28)

Los antecedentes de vacunación contra influenza estacional se obtuvieron a través del interrogatorio y de la historia clínica que se realizaron durante su ingreso hospitalario, y también se solicitaron las cartillas nacionales de vacunación del sujeto de estudio.

5.9 Mecanismos de confidencialidad:

La confidencialidad de cada uno de los participantes del estudio, fue garantizada empleado códigos alfanuméricos de identificación. Éstos fueron asignados en base a la primera letra de sus nombres y apellidos. Por otro lado, el número de personas con acceso a dicha información fue limitado, además se utilizaron contraseñas para poder tener acceso a las bases de datos del estudio. Por último, no hubo registros en papel, toda la información fue descargada en la base de datos electrónica con la finalidad de no elevar el riesgo de contagio en la Unidad de Diagnóstico de Infecciones Respiratorias Agudas de AEMA.

5.10 Tamaño de la Muestra:

Con información obtenida de la Base de datos nacional de Brasil realizada por Fink G et al., 2020, del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), se extrajeron datos acerca de los pacientes confirmados con infección por SARS-Cov2 mayores de 65 años, con registro de ingreso hospitalario, así como el estatus de vacunación vs influenza. (10)

Empleando una fórmula probabilística considerando como variables una frecuencia de exposición (vacunados vs influenza) en casos (ingresados en UCI) de 30.8%, una frecuencia de exposición en controles (no ingresados en UCI) de 69.2%, una razón de momios (OR por sus siglas en inglés) esperada de 0.67, un intervalo de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y una proporción de 1:2 favoreciendo al grupo control, se obtuvo un cálculo de 31 casos y 62 controles a incluir en el estudio, dando un total de 93 participantes.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	
<i>Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio significativamente diferente de 1</i>	
Frecuencia de exposición entre los casos	0.31
Frecuencia de exposición entre los controles	0.69
Odds ratio a detectar	0.67
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.95
Número de controles por caso	2
<hr/>	
p1	0.31
p2	0.69
OR	0.67
<hr/>	
TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO	
Casos	31
Controles	62

5.11 Análisis estadístico:

El análisis de datos se realizó utilizando el software SPSS versión 23.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation). Las variables categóricas se resumieron utilizando frecuencias y porcentajes, y los datos continuos se presentaron como medianas (rangos Intercuartiles). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher se empleó para el análisis de variables categóricas. Las variables con un valor de $p < .05$ en el análisis univariado se introdujeron en el análisis de regresión logística multivariante para identificar factores de protectores independientes asociados a vacunación. Todos los valores de $p < .05$ se consideraron estadísticamente significativos.

5.12 Eventos Adversos y Notificación:

Los procedimientos que se realizaron en este protocolo fue la obtención de información del expediente clínico y la vigilancia de la evolución clínica de cada paciente durante su estancia intrahospitalaria; de acuerdo al modelo de estudio observacional.

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

Durante los meses de marzo y julio de 2021 se reclutaron 155 pacientes de 65 años o más que fueron ingresados a Unidad de Diagnóstico de Infecciones Respiratorias Agudas de AEMA del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, fue necesario excluir 30 pacientes por falta de información en los expedientes clínicos. De los 125 pacientes restantes, 63 pacientes tenían el antecedente de recibir vacuna contra la influenza estacional y 62 pacientes nunca habían sido vacunados.

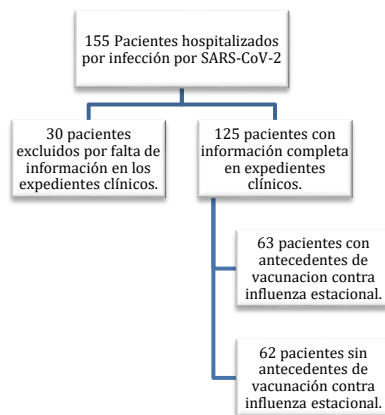


Figura 1. Proceso de reclutamiento de pacientes.

De los pacientes reclutados, 65 (52%) eran hombres y 60 (48%) mujeres. La edad promedio fue de 74.32 años (Media 74.0, DE \pm 7.1). De los días de estancia intrahospitalaria, la moda fue de seis días con 12 pacientes (9.6%); dos pacientes (1.6%) permanecieron un día, dos pacientes (1.6 %) permanecieron más de 40 días y 2 pacientes (1.6 %) permanecieron más de 60 días.

63 pacientes tuvieron antecedente de vacunación y 62 negaron estar vacunados. De los pacientes con antecedentes de vacunación 48 (76.2%) permanecieron hospitalizados de 1-

15 días, 13 (20.6 %) permanecieron entre 16-30 días y 2 (3.2%) permanecieron más de 30 días contra pacientes que nunca habían sido vacunados en relación a 50 (80.6 %), 8 (12.9%) y 2 (6.5%) respectivamente. (Tabla 1)

En cuanto a las comorbilidades, 121 (96.8 %) presentaban comorbilidades, de las cuales las principales encontradas en los pacientes son Hipertensión arterial sistémica con el 72 (57.2%), obesidad y/o sobrepeso 69 (55.2%), diabetes mellitus tipo 2 con el 66 (52.8 %), enfermedad cerebro vascular en el 15 (12%) que incluye pacientes con antecedentes de evento vascular cerebral de tipo isquémico; continuando con enfermedades cardiovasculares con un 14 (11.2 %) que incluye pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular; en cuanto a la enfermedad renal crónica se reporta en un 13 (10.5%) de los pacientes ingresados. El hábito del consumo de tabaco de forma activa se reportó en el 19 (15.2%) de los pacientes reclutados. (Tabla 1)

En cuanto a síntomas, la fiebre se presentó 40.3% en los pacientes que no vacunados vacunados en comparación con un 28.6% en el grupo de los vacunados. La cefalea estuvo presente en un 20.6% en los pacientes no vacunados y en 9.7% de los vacunados. Las náuseas y el vómito, la hiporexia y anorexia fueron síntomas que fueron más frecuentes en el grupo de pacientes no vacunados (9.7 % y 27.4 % respectivamente) en comparación a los vacunados (3.2 % y 15.8 % respectivamente). (Tabla 1)

La alteración del estado neurológico incluyó delirium (Hiperactivo, hipoactivo y mixto) y síncope, el cual se presentó en 18 (29.0%) pacientes que no vacunados y 14.3% en pacientes vacunados. Del resto de las manifestaciones clínicas estudiadas, se presentaron de forma más recuente en el grupo de pacientes vacunados. (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas, comorbilidades y sintomatología reportada de la población.

Variable	Total, n= 125	Vacunados n= 63	No vacunados n= 62	Valor de p
Edad – años, Media \pm DS	74.0 \pm 7.1	74.2 \pm 7.0	74.0 \pm 7.1	-
Sexo masculino, n (%)	65 (52)	28 (44)	37 (60)	-
Días de estancia intrahospitalaria				
1-15 días, n (%)	98 (78.4)	48 (76.2)	50 (80.6)	0.54
16-30 días, n (%)	21 (16.8)	13 (20.6)	8 (12.9)	0.34
>30 días, n (%)	6 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.5)	0.98
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	121 (96.8)	-	-	
Enfermedad cardiovascular*, n (%)	72 (57.6)	37 (58.7)	35 (56.4)	0.79
Enfermedad cerebrovascular**, n (%)	14 (11.2)	4 (6.3)	10 (16.1)	0.08
Algun tipo de demencia, n (%)	15 (12)	4 (6.3)	11 (17.7)	0.05
Algun tipo de demencia, n (%)	5 (4.0)	1 (1.6)	4 (6.5)	0.35
Enfermedad de Parkinson, n (%)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0.99
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	66 (52.8)	32 (50.8)	34 (54.8)	0.65
Obesidad/Sobrepeso, n (%)	69 (55.2)	35 (56.5)	34 (54.8)	0.93
Enfermedad renal crónica, n (%)	13 (10.5)	4 (6.3)	9 (14.5)	0.13
EPOC, n (%)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.5)	0.06
Cáncer, n (%)	8 (6.4)	5 (7.5)	3 (4.8)	0.71
Tipo de cáncer				
Colorrectal		2 (1.5)	0 (0.0)	
Piel		1 (1.5)	0 (0.0)	
Renal		0 (0.0)	1 (1.6)	
Leucemia linfocítica aguda		1 (1.5)	0 (0.0)	
Vejiga		0 (0.0)	1 (1.6)	
Mama y Linfoma No Hodgkin		0 (0.0)	1 (1.6) [†]	
Cáncer cervicouterino		1 (1.5)	0 (0.0)	
Hipotiroidismo, n (%)	9 (7.2)	5 (7.5)	4 (6.5)	0.98
Hiperplasia prostática benigna, n (%)	7 (5.6)	2 (3.2)	5 (8.0)	0.42
Consumo de tabaco activo, n (%)	19 (15.2)	11 (17.5)	8 (13.0)	0.47
Síntomas				
Tos	51 (40.8)	26 (41.3)	25 (40.3)	0.91
Con expectoración	21 (16.8)	12 (19)	9 (14.5)	0.49
Sin expectoración	30 (24.0)	14 (22.2)	16 (25.8)	0.63
Fiebre	43 (34.4)	18 (28.6)	25 (40.3)	0.16
Mialgia	18 (14.4)	10 (15.9)	8 (12.9)	0.63
Fatiga o debilidad	41 (32.8)	23 (36.5)	18 (29.0)	0.37
Malestar general	47 (37.6)	26 (41.3)	21 (33.9)	0.39
Cefalea	19 (15.2)	6 (9.7)	13 (20.6)	0.08
Disnea	103 (82.4)	53 (84.1)	50 (80.6)	0.60
Dolor torácico	6 (4.8)	4 (6.3)	2 (3.2)	0.69

Odinofagia	13 (10.4)	9 (14.3)	4 (6.5)	0.15
Diarrea	8 (6.4)	4 (6.3)	4 (6.5)	0.98
Náuseas o vómito	8 (6.4)	2 (3.2)	6 (9.7)	0.26
Hiporexia o Anorexia	27 (21.6)	10 (15.8)	17 (27.4)	0.52
Dolor abdominal	5 (4.0)	2 (3.2)	3 (4.8)	0.98
Anosmia	8 (6.4)	5 (7.9)	3 (4.8)	0.73
Rinorrea	17 (13.6)	12 (19.0)	5 (8.1)	0.07
Disgeusia	5 (4.0)	5 (7.5)	0 (0.0)	0.07
Erupción cutánea	1 (0.8)	1 (1.5)	0 (0.0)	0.50
Alteración del estado neurológico	27 (21.6)	9 (14.3)	18 (29.0)	0.04
Mareos	5 (4.0)	4 (6.3)	1 (1.6)	0.37

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

*: Incluye pacientes que tengan el antecedente de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.

** : Incluye pacientes que tiene el antecedente de evento vascular cerebral de tipo isquémico.

†: El sujeto de investigación contaba con antecedentes de cáncer de mama y de Linfoma No Hodgkin.

Durante la vigilancia intrahospitalaria, de los pacientes que ingresaron a la unidad de COVID-19, 16 (12.8%) no requirieron oxígeno suplementario durante el internamiento, de ellos, ocho vacunados, ocho no vacunados. En el grupo de vacunados contra influenza 55 (87.3%) requirieron oxígeno suplementario, seis (9.5%) ameritaron cánulas nasales, nueve (14.3%) mascarilla con reservorio de oxígeno, en 24 (38.1%) fue necesaria la colocación de cánulas nasales de alto flujo y 16 (25.4%) necesitaron ventilación mecánica invasiva. En el grupo de no vacunados 54 (87.1%) requirieron oxígeno suplementario, 12 (19.4%) por cánulas nasales, 15 (24.2%) se les aplicó mascarilla con reservorio de oxígeno, 20 (32.3%) fue necesaria la a través de cánulas de alto flujo, uno (1.6%) requirió ventilación mecánica no invasiva y seis (9.7%) ventilación mecánica invasiva. (Tabla 2)

Tabla 2. Curso clínico y frecuencia de complicaciones reportadas de forma intrahospitalaria.

Variable	Total, n=125	Vacunados n=63	No vacunados n=62	Valor de p
Pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos, n (%)	34 (27)	22 (35)	12 (19)	0.05[‡]
Pacientes que requirieron oxígeno suplementario, n (%)	109 (87.2)	55 (87.3)	54 (87.1)	0.09
Cánulas nasales, n (%)	18 (14.4)	6 (9.5)	12 (19.4)	0.11
Mascarilla c/ reservorio de oxígeno, n(%)	24 (19.2)	9 (14.3)	15 (24.2)	0.16
Cánulas nasales de alto flujo, n (%)	44 (35.2)	24 (38.1)	20 (32.3)	0.38
Ventilación mecánica no invasiva, n (%)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0.99
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	22 (17.6)	16 (25.4)	6 (9.7)	0.02
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) n (%)	41 (32)	22 (33)	19 (30.6)	0.61
Choque séptico, n (%)	10 (8)	7 (11.1)	3 (4.8)	0.19
Complicaciones Cardíacas, n (%)	8 (13)	3 (5)*	5 (8)**	0.04
Complicaciones Renales [Ⓞ] , n (%)	26 (42)	8 (13)	18 (29)	0.02
Complicaciones Neurológicas [‡] , n (%)	9 (15)	1 (2)	8 (13)	0.09
Complicaciones Tromboembólicas, n (%)	20 (32)	13 (21)*	7 (11)**	0.09
Traqueostomía y Gastrostomía, n (%)	9 (14)	5 (8)	4 (6)	0.74
Desenlace (fallecimiento intrahospitalario), n (%)	56 (45)	23 (37)	33 (55)	0.06

DE= desviación estándar.

‡: En la prueba exacta de Fisher el resultado fue de 0.03.

*: Todos los pacientes de este grupo presentaron diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio (IAM) sin especificación del segmento ST.

** : 4 pacientes presentaron Fibrilación Auricular (FA) y 1 paciente presento Taquicardia Supraventricular (TSV).

Ⓞ: Todos los pacientes presentaron Lesión Renal Aguda (LRA).

‡: Pacientes con Evento Vascular Cerebral de tipo isquémico que se diagnosticó durante estancia intrahospitalaria.

+: 9 pacientes diagnosticados con Trombo Embolia Pulmonar (TEP) por medio de dímero D cuantitativo y angio-tomografía de tórax, 4 pacientes obtuvieron sospecha diagnóstica de TEP con elevación de dímero D cuantitativo, pero sin realización de angio-tomografía de tórax por situación clínica del paciente, sin embargo, se inició tratamiento médico.

++: 2 pacientes diagnosticados con TEP por medio de dímero D cuantitativo y angio-tomografía de tórax y 5 pacientes obtuvieron sospecha diagnóstica de TEP con elevación de dímero D cuantitativo, pero sin realización de angio-tomografía de tórax por situación clínica del paciente, sin embargo, se inició tratamiento médico.

‡: Incluyen 1 paciente con Neumonía Intrahospitalaria (NIH), 1 paciente con Neumonía Asociada a Ventilador (NAV), 2 pacientes con neumotórax, 1 paciente con enfisema subcutáneo.

†: Incluyen 3 pacientes con NIH, 2 paciente con NAV, 1 paciente con Neumonía por Aspiración (NPA), 1 paciente con neumotórax, 1 paciente con Sangrado de Tubo Digestivo.

Con formato: Fuente: Sin Negrita

En los modelos de regresión logística para el riesgo de desarrollar complicaciones durante la hospitalización en pacientes vacunados contra influenza las distintas complicaciones reportadas durante el internamiento en pacientes con antecedentes de vacunación en el último año (2020), se reporta para neumonía un OR de 0.15 (IC 95%, 0.01-1.28, p= 0.084), para el

Con formato: Fuente: Sin Negrita

Con formato: Fuente: Sin Negrita

SDRA un OR de 0.71 (IC 95%,0.29-7.74 , $p=0.458$), para choque séptico OR de 0.40 (IC 95%, 0.06-2.62, $p=0.345$), en las complicaciones cardiacas se reporta un OR de 1.21 (IC 95%,0.23-6.30, $p=0.813$), para complicaciones renales el OR es 0.62 (IC 95%,0.54-4.89, $p=0.385$), en las complicaciones neurológicas se encuentra un OR de 1.37 (IC 95%,0.14-13.1, $p=0.785$), complicaciones tromboembólicas el OR fue 0.34 (IC 95%,0.11-1.04, $p=0.060$), y en complicaciones por uso de VMI prolongada la traqueostomía/gastrostomía el OR: 0.70 (IC 95%, 0.14-3.52, $p=0.673$) (Tabla 3).

Tabla 3. Regresión logística para el riesgo de distintas complicaciones en vacunados contra influenza en el 2020.

En la tabla 3 se reportan los modelos de regresión logística para el riesgo de muerte en pacientes vacunados contra influenza estacional, la neumonía presento una razón de momios (OR, Odds Ratio por sus siglas en ingles) de 8.27 (1.7-39.2 IC 95%, $p=0.008$), el SDRA con OR = 10.6 (4.18-27.0 IC 95%, $p<0.001$), choque séptico OR = 17.0 (2.0-143.6 IC 95%, $p=0.009$), complicaciones cardiacas con OR = 3.06 (0.84-11.11 IC 95%, $p=0.088$), complicaciones renales con OR = 2.5 (1.02-6.47 IC 95%, $p=0.044$), de complicaciones neurológicas se reporta un OR = 0.95 (0.48-1.91 IC 95%, $p=0.902$), complicaciones tromboembólicas con OR = 2.29 (1.11-4.71 IC 95%, $p=0.024$) y de traqueostomía y gastrostomía un OR = 12.6 (1.49-106.6 IC 95%, $p=0.020$).

Complicación	OR*	(IC 95%)	p
Neumonía	8.27	(1.7-39.2)	0.008
SDRA	10.6	(4.18-27.0)	<0.001
Choque séptico	17.0	(2.0-143.6)	0.009
Complicaciones cardiacas	3.06	(0.84-11.11)	0.088
Complicaciones renales	2.5	(1.02-6.47)	0.044
Complicaciones neurológicas	0.95	(0.48-1.91)	0.902
Complicaciones tromboembólicas	2.29	(1.11-4.71)	0.024
Traqueostomía/Gastrostomía	12.6	(1.49-106.6)	0.020

*Ajustados para edad, género, número de comorbilidades y área de hospitalización.
SDRA = Síndrome de distrés respiratorio agudo.

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Tabla con formato

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7 pto

Con formato: Fuente: 7 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 7.5 pto

Por otro lado, de los pacientes que recibieron la vacuna contra influenza estacional en los últimos 5 años, el 36.5% (23) fallecieron durante su estancia hospitalaria contra un 53.2% (33) de los pacientes que nunca recibieron vacuna contra influenza estacional y presentaron el mismo desenlace (p .008). (Tabla 45)

Tabla 45. Desenlace de fallecimiento intrahospitalario en pacientes vacunados contra influenza estacional en los últimos 5 años.

Variable	Total, n= 125	Grupo de pacientes vacunados en los últimos 5 años, n= 52	Grupo de pacientes no vacunados en los últimos 5 años, n= 73	Valor de p
Desenlace (Fallecimiento intrahospitalario), n (%)	56 (44.8)	16 (30.8)	40 (54.8)	0.008

Con formato: Fuente: Negrita

Con formato: Centrado

Con formato: Interlineado: sencillo

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

Hasta el momento, aunque la causalidad no está bien establecida, es evidente que la severidad de las manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 varía en cada individuo. Las diferencias podrían estar determinadas por la disparidad en la respuesta inmune influida por antecedentes de infecciones, comorbilidades, inmunizaciones y la inmunosenescencia.

Los resultados obtenidos muestran una población geriátrica homogénea en cuanto a edad, días de estancia hospitalaria y comorbilidades. Prevalcieron condiciones como hipertensión arterial sistémica, diabetes, obesidad/sobrepeso y enfermedades cardiovasculares.

En los síntomas reportados en las historias clínicas de los pacientes, la fiebre, náuseas y el vómito, la hiporexia, anorexia y la alteración del estado neurológico fueron más comunes en los pacientes que no vacunados contra influenza estacional; los demás síntomas reportados como la tos, disnea, dolor torácico y fatiga fueron más frecuentes en pacientes con antecedentes de vacunación, hallazgo de relevancia pues los antecedentes de vacunación podrían cambiar la presentación clínica y la aparición de los mencionados podría sugerir un indicador de progresión de COVID-19 a este grupo.

Al analizar el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2, mayor proporción de nuestros pacientes vacunados ingresaron a UCI, lo que difiere con lo reportado por Eldanasory et al., 2020, en donde los pacientes que recibieron la vacuna contra influenza estacional tuvieron un 8% menos de probabilidades de ingresar a la UCI, esto podría corresponder a que fueron pacientes con comorbilidades mejor controladas y más jóvenes que los del grupo de pacientes no vacunados. Este mismo grupo de pacientes, requirió en mayor frecuencia VMNI en comparación a los no vacunados, también en discordancia con lo descrito por el mismo autor donde el grupo de pacientes vacunados tuvo un 18 % de menos probabilidades de requerir VMI.

En el análisis del curso clínico de la infección con las complicaciones reportadas durante la hospitalización, las complicaciones neurológicas, cardíacas y renales fueron más frecuentes en los pacientes no vacunados. Sin embargo, las demás complicaciones como el SDRA, choque séptico y complicaciones tromboembólicas, fueron más frecuentes en el grupo de vacunados.

En los modelos de regresión logística para el riesgo de distintas complicaciones durante la hospitalización por COVID-19 en adultos mayores vacunados contra influenza en el último año (2020); los pacientes tuvieron un riesgo mayor de desarrollar complicaciones neurológicas y cardíacas se observa en las complicaciones cardíacas y neurológicas un valor >1 , sin embargo esto se reportaría en relación al tamaño de la muestra y a que estos pacientes tuvieron mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva haciendo más difícil la exploración neurológica y aumentando el riesgo, por si misma, de complicaciones cardiovasculares.

porque dichas complicaciones tuvieron una baja frecuencia en pacientes vacunados contra influenza y el tamaño muestral no es tan grande; En relación al resto de las complicaciones estudiadas las complicaciones restantes (neumonía, SDRA, choque séptico, complicaciones renales, complicaciones tromboembólicas y traqueostomía/gastrostomía) los resultados sugieren que el antecedente de vacunación contra influenza confiere protección contra el desarrollo de las mismas, aunque no fue estadísticamente significativo. el valor de p tampoco es significativo, sin embargo se puede observar que el OR los valores tienden a la protección de dichas complicaciones cuando la vacuna fue aplicada en el último año.

En cuanto a los modelos de regresión logística al comparar el antecedente de vacunación contra influenza con las distintas complicaciones asociadas a COVID-19 y mortalidad, el riesgo relativo que encontramos como la neumonía ($p = .008$) el SDRA ($p < .0001$), choque séptico ($p = .009$), complicaciones renales ($P = .004$), complicaciones tromboembólicas ($p = .024$) y la traqueostomía y gastrostomía ($p = .020$) fueron los datos que se encontraron como significativos, estos datos son interesantes porque se esperaría que el antecedente de vacunación tuviera un valor protector en lugar de un

~~El estudio de Fink et al. (2021) describió que en su grupo de pacientes estudiados, los vacunados tuvieron probabilidades significativamente más altas de sobrevivir y menos necesidad de cuidados hospitalarios intensivos que pacientes sin vacunación reciente contra la influenza, y, en México Sánchez-García reportó que la mortalidad por COVID-19 en adultos mayores de 60 años con antecedentes de vacunación contra influenza estacional resultó un factor protector para mortalidad.(29)~~

Finalmente, 23 (37%) pacientes que pertenecían al grupo de vacunados contra la influenza presentaron desenlace de muerte intrahospitalaria contra 33 (55%) de los no vacunados, apoyando lo descrito en los trabajos de Eldanasory et al., 2020,(8) y Amato et al. (11). De los pacientes vacunados en los últimos 5 años contra influenza estacional, 16 (30.8%) tuvieron muerte intrahospitalaria vs 40 (50.8%) de los no vacunados, por lo que la práctica de vacunación en este grupos de pacientes refuerza lo sugerido por Eldanasory en 2020 (8), donde se propone que la estimulación inmunológica por parte de la vacuna contra influenza actúa como adyuvante y minimiza la gravedad de la infección por la SARS-CoV-2.

Fink et al. 2021 (10) describieron que en su grupo de pacientes estudiados, los vacunados tuvieron probabilidades significativamente más altas de sobrevivir y menos necesidad de cuidados hospitalarios intensivos que pacientes sin vacunación reciente contra la influenza, y, en México Sánchez-García reportó que la mortalidad por COVID-19 en adultos mayores de 60 años con antecedentes de vacunación contra influenza estacional resultó un factor protector para mortalidad.(29)

Todo lo descrito previamente abriría la posibilidad a hacer más estudios en pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección por SARS-CoV-2 grave o crítica ([Pacientes-adultos](#) > 65 años, pacientes con antecedentes personales patológicos de DM2, HAS, Obesidad/sobrepeso, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad renal crónica) inclusive con el advenimiento de vacunación específica para SARS-CoV-2 ampliamente disponible.

Independientemente que la vacuna contra COVID-19 ya está siendo más disponible para la población en general, se ha reportado por parte del Centro de ~~control~~Control y ~~prevención~~Prevención de ~~enfermedades~~Enfermedades la necesidad de la aplicación de un refuerzo, sobre todo en este grupo de edad de >65 años (32), por lo que es importante estudiar los beneficios que ambas vacunas en un mismo individuo ~~nos pueden ofrecer~~pueden brindar en la prevención para prevenir de complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIONES

El acceso a vacunación contra influenza es casi universal, y al encontrar efectos beneficiosos para otros procesos infecciosos como COVID-19, se genera la necesidad de promover y mejorar la distribución de esta. Resulta imperativo el desarrollo de estudios que nos permitan establecer causalidad de la protección conferida por la vacuna de influenza contra COVID-19, así como los beneficios conferidos por la administración de ambas vacunas. Así mismo, el personal de salud juega un papel fundamental en la concientización de la comunidad en cuanto a la importancia de la vacunación.

El número de muestra de este estudio es pequeño, y un sesgo podría ser que la información en cuanto a los antecedentes de vacunación contra influenza estacional es la obtenida en la historia clínica. Se necesitan más estudios y una muestra más grande para seguir valorando los beneficios de la práctica de la vacunación de influenza y su impacto en la infección por COVID-19.

**CAPÍTULO IX
9. ANEXOS**

**9.1 ANEXO no. 1
Listado de Verificación.**

Clave: _____ Edad: _____ Fecha: _____.

Seleccione con una "X" las comorbilidades que el (la) paciente presenta:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial | <input type="checkbox"/> Obesidad/Sobrepeso. |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular | <input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica. |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad Cerebrovascular | <input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar crónica |
| <input type="checkbox"/> Trastorno Neuro-cognitivo
(Demencia) | <input type="checkbox"/> Cáncer. ¿En dónde?
_____. |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus. | <input type="checkbox"/> Consumo activo de tabaco. |

Marque con una "X" los antecedentes de vacunación para influenza estacional:

Vacunación de 2020 ____.

1 Vacunación en los últimos 5 años. ¿En qué año? ____2019 ____2018 ____2017 ____2016
____2015

2 Vacunaciones en los últimos 5 años. ¿En qué año? ____2019 ____2018 ____2017
____2016 ____2015

3 Vacunaciones en los últimos 5 años. ¿En qué año? ____2019 ____2018 ____2017
____2016 ____2015

Alguna vacunación en los últimos 10 años: ____SI____NO ¿Cuántas veces? ____1 ____2 ____≥3

Nunca se ha Vacunado: ____.

Seleccione con una "X" los síntomas clínicos que refiere el (la) paciente en los últimos 15 días hasta el momento de su interrogatorio:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Tos () Con expectoración () Sin expectoración | <input type="checkbox"/> Dolor de garganta |
| <input type="checkbox"/> Fiebre > 38°C | <input type="checkbox"/> Diarrea |
| <input type="checkbox"/> Mialgia | <input type="checkbox"/> Náuseas / vómitos |
| <input type="checkbox"/> Fatiga o debilidad. | <input type="checkbox"/> Dolor abdominal |
| <input type="checkbox"/> Malestar General | <input type="checkbox"/> Anosmia |
| <input type="checkbox"/> Cefalea | <input type="checkbox"/> Disgeusia |
| <input type="checkbox"/> Sensación de disnea. | <input type="checkbox"/> Rinorrea o secreción nasal. |
| <input type="checkbox"/> Dolor torácico | <input type="checkbox"/> Erupción cutánea. |
| | <input type="checkbox"/> Alteración del estado neurológico. |

- Mareos. Pérdida del apetito
(Anorexia/Hiporexia)

Seleccione el resultado de la prueba RT-PCR de exudado nasofaríngeo obtenido del sujeto de estudio:

() Infección por SARS-CoV-2. () Otro (criterio de eliminación)

Seleccione las complicaciones que presentó el (la) paciente durante su estancia intrahospitalaria:

Días de estancia intrahospitalaria: ___ 1-5 días ___ 6-10 días. ___ 11-15 días. ___ 15-30 días.
___ ≥31 días.

Áreas de Hospitalización:

Piso de internamiento ____. Unidad de Cuidados Intensivos: _____.

Requerimiento de Oxígeno:

- Puntas Nasales Ventilación mecánica no invasiva
 Mascarilla Ventilación mecánica invasiva
 Cánula nasal de alto flujo.

Complicaciones por órganos/sistemas:

- Neumonía al ingreso Complicaciones Cardiacas
 Neumonía Complicaciones neurológicas
intrahospitalaria/Asociada a Complicaciones renales.
ventilación mecánica invasiva Complicaciones
 Síndrome de Dificultad tromboembólicas
Respiratoria Aguda. Traqueostomía / Gastrostomía.
 Choque séptico Otros.

Desenlace:

Alta Médica: _____. Alta por traslado: _____. Alta por fallecimiento: _____.

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206.
2. Z W, JM M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
4. Keilman LJ. Seasonal Influenza (Flu). *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2019;54(2):227–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.009>
5. Labella AM, Merel SE. Influenza. *Med Clin North Am*. 2013;97(4):621–45.
6. Loeb M, Singh PK, Fox J, Russell ML, Pabbaraju K, Zarra D, et al. Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in hutterite communities. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1078–84.
7. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(3):275–82.
8. Eldanasory OA, Rabaan AA, Al-Tawfiq JA. Can influenza vaccine modify COVID-19 clinical course? *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;37(September):101872. Available from:

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101872>

9. Salem ML, El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;140(April):109752. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109752>
10. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evidence-Based Med*. 2021;26(4):192–3.
11. Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: An Italian ecological study. *Vaccines*. 2020;8(3):1–11.
12. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;(xxxx):1–5. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
13. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369.
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States,

- January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759–65.
16. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients with Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;1:8–11.
 17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 18. Centis R, Sc M. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. 2012;4–6.
 19. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020;95(6):1124–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.010>
 20. Goyal P. C o r r e s p o n d e n c e Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *Nejm.* 2020;100(1):1–3.
 21. Patel A, Jernigan DB. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States ,. *US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev* [Internet]. 2020;69(5):140–6. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6905e1.htm?s_cid=mm6905e1_w
 22. Treanor JJ. Influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1261–8.

23. Thindwa D, Garcia Quesada M, Liu Y, Bennett J, Cohen C, Knoll MD, et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(34):5398–401. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.047>
24. Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza vaccination modifies disease severity among community-dwelling adults hospitalized with influenza. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1289–97.
25. Contribution O. Annual Revaccination Against Influenza. *Erasmus*. 2012;292(17):2089–95.
26. Kuo SC, Shih SM, Chien LH, Hsiung CA. Collateral benefit of COVID-19 control measures on influenza activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1928–30.
27. Grech V, Borg M. Influenza vaccination in the COVID-19 era. *Early Hum Dev* [Internet]. 2020;148:105116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105116>
28. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):1–8.
29. Sánchez-García C, Salinas-Aguirre JE, Rodríguez-Muñoz L, Rodríguez-Sánchez R, Díaz-Castaño A, Bernal-Gómez R. Antecedente de inmunización contra influenza en pacientes con COVID-19: impacto en la mortalidad. *Gac M~~é~~xico*. 2021;157(1):108–12.
32. Walensky, R.P. (24 de septiembre de 2021). *Centers for Disease Control and*

Prevention. CDC Newsroom. Recuperado el día 11 de diciembre de 2021 de <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0924-booster-recommendations-.html>

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Guadalupe Hernández Hernández

Candidato para el grado de Especialista en Geriatría Clínica

Nací el 13 de diciembre de 1989 en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, mis padres son Cristóbal Hernández Torres y María Dolores Leticia Hernández Herrera, actualmente mi residencia es en la ciudad metropolitana de Monterrey, Nuevo León y estoy casado con Kristell Arjona Balcázar.

Estudí la Licenciatura Médico Cirujano en la Universidad del Valle de Atemajac (UNIVA) campus Zapopan, Jalisco, de 2009 al 2015.

A partir del 2017 inicié la residencia médica en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en la especialidad de Geriatría Clínica.

Mi propósito en la vida es honrar y glorificar a Dios con mi vida, servir y compartir del amor a los que me rodean, especialmente al enfermo, al necesitado, al frágil. Mi objetivo es vivir y gozar de esta vida que se me ha permitido tener.

“Todo lo puedo en Cristo que me fortalece”

Filipenses 4:13.

PD