

# Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"



**Título: Comportamiento clínico-epidemiológico de la COVID-19 en pacientes vacunados con esquema heterólogo de Soberana 02 y Soberana Plus. IPK, 2021**

Autor: Dra. Nuris Liem Herrera Marrero

Tutores: Dra. María Eugenia Toledo Romani, MSc., DrC.

Dra. Lilia María Ortega González, MSc., DrC.

Tesis para optar por el título de Máster en Infectología y  
Enfermedades Tropicales.

**2023**

## **Agradecimientos**

Especial agradecimiento a todas aquellas personas que colaboraron en la realización de esta investigación.

## **Glosario**

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019

HC: historias clínicas

IC: Intervalo de confianza

IQR: Rango intercuartílico

LDH: Enzima lactato deshidrogenasa

OR: Odds ratio

PCR: proteína C reactiva

PCR-TR: reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción

RBD: dominio de unión al receptor

SAM: síndrome de activación macrofágica

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno

TAC: tomografía axial computarizada

## **Resumen:**

La COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2 (Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo), se trasmite a través de la vía respiratoria y por contacto con las mucosas. En su forma leve predominan los síntomas generales y afectación respiratoria; en la gravedad prevalecen la disnea, la polipnea y baja saturación de oxígeno. Por la magnitud de la emergencia sanitaria comenzó el estudio de varios candidados vacunales anti COVID-19, dos de ellos fueron propuestos por el Instituto Finlay de Vacunas: Soberana 02 y Soberana Plus. El objetivo de este trabajo fue Caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico de la COVID-19 en pacientes vacunados con esquema heterólogo de Soberana 02 y Soberana Plus ingresados en el Centro Hospitalario del IPK entre marzo y octubre de 2021.

Se realizó un estudio de Corte transversal de tipo analítico. Para el estudio de los casos se emplearon variables demográficas, clínicas, epidemiológicas, de laboratorio y relacionadas con la vacunación. Se encontraron diferencias significativas entre grupos ( $p \leq 0,05$ ) para los síntomas obstrucción nasal y odinofagia, en favor de los parcialmente vacunados. Se obtuvo OR protector (0,02) para progresar a la gravedad para el grupo con esquema de vacunación completo. Padeecer obesidad y tener la ferritina e índice de neutrófilos linfocitos elevados se asoció con mayor riesgo de progresar a la gravedad. Los resultados descritos constituyen un acercamiento al estudio del comportamiento clínico epidemiológico de los pacientes con COVID-19, vacunados con esquema heterólogo de Soberana 02 y Soberana Plus.

Palabras clave: *soberana, vacunas anti COVID-19, Cuba*

## Contenido

Introducción .....	1
Objetivos .....	4
Marco Teórico .....	5
Epidemiología.....	5
Variantes del SARS-CoV-2 .....	6
Fisiopatogenia .....	6
Manifestaciones clínicas de la COVID-19 .....	7
Factores de riesgo asociados a la gravedad por COVID-19.....	8
Diagnóstico:.....	8
Predictores de laboratorio de enfermedad grave .....	8
Manejo clínico de la COVID-19.....	8
Antecedentes históricos de la vacunación.....	9
Fases de estudio de las vacunas.....	9
Plataformas para el desarrollo de las vacunas anti COVID-19.....	10
Materiales y métodos .....	14
Diseño general del estudio.....	14
Universo y muestra .....	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión .....	14
Definiciones operacionales .....	15
Cuadro 4. Operacionalización de las variables.....	16
Técnicas y procedimientos para la recolección de los datos .....	20
Análisis de los datos .....	22
Consideraciones éticas.....	23
Resultados .....	24
Discusión .....	34
Conclusiones .....	41
Recomendaciones .....	42
Referencias bibliográficas .....	43
Anexo .....	

## Introducción

En diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de China informaron la diseminación de una nueva enfermedad, nombrada más tarde COVID-19 (por sus siglas en inglés *Coronavirus disease 2019*); causada por un novedoso coronavirus perteneciente al grupo SARS (por sus siglas en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*) y que se le denominó SARS-CoV-2.<sup>(1)</sup> Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad como emergencia sanitaria internacional y por último decretó el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020.<sup>(2)</sup>

El espectro clínico de la COVID-19 varía desde la forma asintomática hasta las formas severas e incluso la muerte.<sup>(3)</sup> Los síntomas más frecuentes son malestar general, dolor de garganta, fiebre, tos seca, falta de aire, la pérdida del gusto, el olfato y diarreas; mientras que en su forma grave predominan la disnea, la polipnea y la baja saturación.<sup>(4)</sup>

Se han descrito factores de riesgo clínicos que predisponen a los pacientes para el desarrollo de formas clínicas severas. Entre los más influyentes se encuentran la edad superior a los 60 años, la obesidad, la presencia de enfermedades crónicas descompensadas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la obesidad, entre otras.<sup>(5, 6)</sup> La literatura reconoce como factores de pronóstico desfavorable, el incremento de los siguientes biomarcadores: la enzima láctico deshidrogenasa (LDH), la proteína C reactiva, la ferritina, el dímero-D y el índice neutrófilos/linfocitos que constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico.<sup>(3)</sup>

Los esfuerzos globales por desarrollar vacunas para proteger contra la COVID-19 han sido inéditos en la historia de la Salud Pública.<sup>(7)</sup> Según la OMS, la emergencia sanitaria internacional puso en práctica estrategias para el desarrollo

a nivel mundial de más de 200 candidatos vacunales. Menos de una ventena de ellos llegaron a la Fase III. El alto desarrollo tecnológico permitió acortar el proceso a través del uso de plataformas conocidas. La OMS reconoció a las siguientes vacunas contra la COVID-19, por cumplir los criterios necesarios de seguridad y eficacia: Pfizer/BioNTech, AstraZeneca/Oxford, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat y Novavax. <sup>(8)</sup>

Para Cuba la accesibilidad por costo a las vacunas reconocidas sería imposible. Entonces científicos cubanos se dieron a la tarea de comenzar el estudio de posibles candidatos vacunales, para impactar en la alta morbimortalidad esperada, según la experiencia acumulada a su paso por otras naciones. Cuba presentó 5 candidatos vacunales para estudio, tres de ellos fueron propuestos por el Instituto Finlay de Vacunas (IFV); empresa cubana con gran experiencia en la creación de vacunas. A dos de estos se les autorizó para uso de emergencia: Soberana 02 y Soberana Plus.

En Cuba se registran actualmente más de 2 millones de adultos mayores, que constituyen el 18,3% de la población. <sup>(9)</sup> Un número considerable de este grupo etéreo se encuentra vinculado a la producción de bienes y servicios. Si analizamos estos datos, podemos comprender el impacto que podría tener la COVID-19 para el sistema nacional de salud según la experiencia acumulada en su paso por otras naciones; pues es precisamente en este grupo de edades donde existe mayor probabilidad de padecer enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, el asma y la diabetes. <sup>(10)</sup> Esto a su vez traería otras repercusiones en el orden social y económico del país.

Durante la tercera oleada de la pandemia, se produjeron incrementos de la virulencia de las cepas circulantes e incrementos en el número de casos complicados y fallecidos. Todo esto trajo consigo la afectación de los servicios, el colapso de los sistemas de salud a nivel global, la acentuación de la crisis económica y financiera, la exacerbación del hambre e incremento del índice de pobreza.

Ante el desconocimiento de la nueva enfermedad y su alta capacidad de contagio, la estrategia de la vacunación para controlar la pandemia, constituyó una esperanza para la humanidad. Es por ello que resulta de gran interés el estudio de las características clínicas de la COVID-19 en pacientes vacunados con esquema heterólogo de Soberana 02 y Soberana Plus. Conocer en detalles este fenómeno puede aportar valiosos conocimientos, que contribuyan a la disminución de las hospitalizaciones y las complicaciones asociadas a ella.

Preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es el comportamiento clínico epidemiológico de la COVID-19 en pacientes vacunados con esquema heterólogo de Soberana 02 y Soberana Plus?
2. ¿Se reduce el riesgo de enfermedad severa en pacientes vacunados comparados con los no vacunados?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico de la COVID-19 en pacientes vacunados con esquema heterólogo de Soberana 02 y Soberana Plus ingresados en el Centro Hospitalario del IPK entre marzo y octubre de 2021.

### **Objetivos específicos**

1. Describir variables clínico-epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 vacunados y no vacunados.
2. Identificar predictores de riesgo de severidad según variables de laboratorio clínico en pacientes con condiciones diferentes de vacunación.
3. Relacionar la progresión clínica de la enfermedad con factores de riesgo de severidad y con la condición de vacunación.

## **Marco Teórico**

La COVID-19 o enfermedad por el coronavirus 2019, causada por el SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), fue descrita por primera vez en la ciudad de Wuhan, en China, en diciembre de 2019. Se transmite por vía aérea o por el contacto con mucosas. El período de incubación oscila entre 3 y 10 días. El 80% de los pacientes se comporta como sintomático leve o asintomático y el otro 20% desarrolla una neumonía intersticial bilateral. Se le atribuye una tasa de mortalidad global del 3-6%, que puede ser mayor si se tiene en cuenta que hay muertes sin confirmación de la infección por reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR). Debido a la rápida propagación de esta enfermedad, la OMS decretó el estado de pandemia en marzo de 2020. <sup>(11)</sup>

La familia Coronaviridae, contiene dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Los coronavirus son virus que causan infecciones a los mamíferos y aves, ocasionándoles múltiples enfermedades. Los cuatro géneros de esta familia son: alfa, beta, gamma, y delta. Los alfa coronavirus y beta coronavirus contienen virus que infectan al ser humano (HCoV), dentro de los primeros tenemos HCoV-229E y HCoV-NL63 y en el segundo grupo tenemos al HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2. Estos virus son causantes de muchas infecciones respiratorias durante el invierno. <sup>(12)</sup>

## **Epidemiología**

Desde que se conocieron los primeros casos de la COVID-19 en China, la propagación de casos alcanzó tal magnitud que devino en pandemia. Hasta julio de 2021, en el mundo habían sido notificados más de 182 000 000 de casos de COVID-19 y se declararon más de 3,9 millones de muertes por esta causa. Para cualquier edad de la vida hay riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 y desarrollar la enfermedad grave, pero esta probabilidad es mayor en personas con 60 años o más y padecen enfermedades crónicas. <sup>(13)</sup>

En un estudio en Estados Unidos, entre enero y mayo de 2020, en el que fueron confirmados más de 1,3 millones de casos, el 14,0 % de ellos requirieron

hospitalización, el 2,0 % ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y el 5,0 % murió. <sup>(13, 14)</sup> El porcentaje de pacientes que fallecieron fue 12 veces mayor entre aquellos que padecían condiciones médicas (19,5%) y el porcentaje de hospitalizados fue seis veces mayor en aquellos que reportaron condiciones médicas (45,4 %) que entre aquellos que no presentaban condiciones médicas (7,6 %). La tasa de mortalidad es mayor en los mayores de 70 años, independientemente de la presencia de enfermedades crónicas

En este estudio se conoció que el 32,0 % padecía enfermedad cardiovascular, el 30,0 % Diabetes y el 18,0% enfermedad pulmonar crónica. Hay otras condiciones que pueden incrementar el riesgo de padecer enfermedad grave como pueden ser el cáncer, la enfermedad renal, la obesidad, las condiciones que inmunodeprimen, los receptores de trasplante y las embarazadas. <sup>(15)</sup>

### **Variantes del SARS-CoV-2**

Se conoce como mutación al cambio que se produce en la secuencia del material genético de un determinado organismo. Cuando se expresan una o más mutaciones respecto a la secuencia inicialmente conocida se denomina variante. Un grupo de ellas adquirieron mayor relevancia por su capacidad para transmitirse, evadir el sistema inmune, y la efectividad de fármacos antivirales y progresar a las formas severas de la enfermedad.

La OMS designó como variantes de preocupación a aquellas con un impacto epidemiológico grande y variantes de interés las que por su comportamiento pueden convertirse en variantes de preocupación. La OMS considera al menos nueve variantes como VOC o VOI: Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Lambda (C.37), Mu (B.1.621). Es inteligente mantener la atención sobre el desarrollo de las variantes, pues algunos estudios aseguran el escape inmunológico a las vacunas. <sup>(16)</sup>

### **Fisiopatogenia**

El novedoso coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se introduce en la célula receptora del hospedero a través

del receptor de superficie para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Estos receptores se localizan fundamentalmente en los neumocitos de tipo II, en células epiteliales del tracto respiratorio superior, en células renales, cardíacas, intestinales y vasculares, donde se forman nuevos virus e infectan a otras células. El sitio más afectado es el epitelio pulmonar, el que a su vez produce manifestaciones más severas.

Algunos pacientes con diagnóstico de COVID-19, el virus produce una respuesta inmunológica exagerada en la que predomina la respuesta inmune innata mediada por citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) (generado por linfocitos T y estimulador de las citocinas previas).

Esta producción excesiva de citocinas se le conoce como “tormenta citocínica” la que a su vez da lugar a una respuesta hiperinflamatoria, responsable del cuadro de SDRA y a elevaciones importantes de reactantes de fase aguda como son: proteína C reactiva, ferritina, LDH y dímero-D; además se acompaña de linfopenia y trombocitopenia. <sup>(11)</sup>

### **Manifestaciones clínicas de la COVID-19**

La COVID-19 se acompaña de diversos síntomas como la fiebre, siendo este el signo que más frecuente, tos, astenia, y anorexia. disnea y Otros síntomas inespecíficos, como faringodinia, congestión nasal, mialgias y cefaleas. Dentro de los digestivos se encuentran diarreas, náuseas y vómitos. Igualmente se han observado manifestaciones neurológicas tales como: anosmia, ageusia, mareos, agitación, convulsiones o manifestaciones en forma de accidente cerebrovascular.

En los pacientes adultos mayores y los inmunodeprimidos la expresión clínica de la enfermedad es atípica. Estos pacientes presentan síntomas tales como: astenia, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, hiporexia y delirio. <sup>(17)</sup> Pueden verse interpuestos otros síntomas y signos en el transcurso de la enfermedad, debido a los diversos mecanismos de adaptación de cada organismo y a la presencia de coinfecciones. <sup>(13)</sup>

## **Factores de riesgo asociados a la gravedad por COVID-19**

- Edad mayor a los 60 años, comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las cardiopatías, la neumopatía crónica, la inmunodepresión, las enfermedades cerebrovasculares, la demencia, la enfermedad renal crónica, la obesidad y el cáncer, tabaquismo <sup>(11)</sup>

**Diagnóstico:** se realiza a través de la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción en tiempo real (RT-PCR). <sup>(13, 18)</sup>

## **Predictores de laboratorio de enfermedad grave**

- ✓ Disminución del recuento absoluto de linfocitos. Relación entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos mayor que 3,5
- ✓ Elevación de los biomarcadores de laboratorio: proteína C reactiva, ferritina, dímero-D, LDH, troponina, proteínas totales.
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Alanina transaminasa mayor que 5 veces el límite superior de lo normal. <sup>(19)</sup>

## **Manejo clínico de la COVID-19**

- Medidas generales de acuerdo a su clasificación clínica.
- Utilización de oxígeno suplementario según necesidad o VNI (ventilación no invasiva) o VMI (ventilación mecánica invasiva).
- Tratamiento sintomático.
- No se recomienda el uso de antimicrobianos de rutina sin una evidencia de sobreinfección bacteriana.
- Anticoagulación en la enfermedad de alto riesgo de progresión.
- Uso de antivirales o esteroides dependiendo de la condición y estado clínicos de cada paciente. <sup>(13, 19)</sup>

## **Antecedentes históricos de la vacunación**

Desde tiempos remotos el hombre trató de proteger su salud de las enfermedades infecciosas, a través de la vacunación. Los primeros registros sobre la vacunación se recogieron del siglo VII, y relatan que budistas indios tomaban el veneno de serpiente, para alcanzar inmunidad a sus efectos. Con el decursar de los años la ciencia evolucionó hasta lograr el arsenal de vacunas con que contamos en el mundo, organizados en detallados esquemas para la protección del ser humano.

(20)

La declaración de la pandemia por la COVID-19, desencadenó el despliegue de diferentes vacunas con el fin de disminuir el número de hospitalizaciones y muertes. <sup>(21)</sup> Hasta junio de 2021 en el mundo habían más 102 compuestos candidatos en fase de estudio clínico y 185 en desarrollo preclínico. El desarrollo de formulaciones para el enfrentamiento a esta nueva enfermedad, progresó de manera vertiginosa, sin precedentes en la historia de la humanidad. Para ello fue necesario transitar por fases obligatorias de estudios e investigaciones para determinar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

## **Fases de estudio de las vacunas**

Fase exploratoria: duración de dos a cuatro años, identifica antígenos virales o vacunas candidatas.

Fase preclínica: se practican análisis de las mezclas candidatas en modelos con animales y cultivos celulares, para determinar su seguridad e inmunogenicidad. Duración de uno a dos años de trabajo.

Fase I: en un número reducido de personas, menos de 100 participantes esta fase evalúa la seguridad, dosificación, forma de aplicación, inmunogenicidad y posibles efectos adversos de las vacunas. Su duración aproximada es de un año.

Fase II: investiga con mayor precisión la seguridad, inmunogenicidad, dosificación propuesta e iniciar la investigación de la eficacia en grupos mayores (de 200 a 500 participantes). Su duración estimada es de dos a tres años.

Fase III: en esta etapa se confirma y se evalúa la seguridad y eficacia vacunal comparadas contra un placebo, en grupos mucho más grandes en uno o más países. Tarda de dos a cuatro años para terminar.

Fase IV: ocurre posterior a la aprobación por las agencias regulatorias nacionales. Se pone en práctica la Farmacovigilancia durante mucho tiempo. <sup>(8)</sup>

### **Plataformas para el desarrollo de las vacunas anti COVID-19**

**Vacunas de ácidos nucleicos:** Para estimular la respuesta inmune utilizan el material genético (ADN o ARN) (Ácido desoxirribonucleico o Ácido ribonucleico) de un virus o bacteria causante de la enfermedad, No desencadena la enfermedad porque no contiene componentes vivos. Pueden requerir inyecciones de refuerzo. Entre los principales exponentes de vacunas anti COVID-19, dentro de esta plataforma se pueden mencionar: Pfizer-BioNTech, Moderna, CureVac y ARCoV.

**Vacunas basadas en vectores virales:** ellas no contienen antígenos, utilizan las propias células del hospedero, intentando producirlos. Este mecanismo consiste en contener un vector no replicante que sólo producen el antígeno de la vacuna. En esta enfermedad se usa con mayor frecuencia, un virus modificado (vector-adenovirus) para introducir en las células humanas el código genético del antígeno (proteína espiga), infecta a las células y produce el antígeno, se desencadena una respuesta inmunitaria celular y humoral. Utilizando esta plataforma tenemos un grupo de vacunas como las de Oxford-AstraZeneca, Janssen de Johnson & Johnson, entre otras.

**Vacunas con virus vivos atenuados/inactivados:** desencadena una respuesta inmune protectora contra el patógeno utilizando una forma atenuada o inactivada de este. Se cuenta con dos tipos vacunales: las que utilizan una forma atenuada del virus, que se replica sin desencadenar la enfermedad o las inactivadas en las que se inhabilita el material genético de forma térmica, química o radiactiva, se replican en el hospedador y generan una respuesta inmunitaria contra el virión. Utilizan esta plataforma las vacunas CoronaVac de Sinovac, BBIBP-CorV de Sinopharm, Covaxin de Bharat Biotech, entre otras.

**Vacunas con subunidades proteicas o acelulares:** este tipo de preparado contienen fragmentos purificados del virión, que estimulan las células inmunitarias y no desencadenan la enfermedad. Son muy seguras. Existen varios tipos vacunales pero, contra la COVID-19 solo se usan las de subunidades proteicas. Con esta plataforma tenemos las siguientes vacunas: las de Novavax, Sanofi Pasteur/GSK, Soberana 02, Abdala, Medicago, Vaxxinity, entre otras. <sup>(8)</sup>

### **Desarrollo de Vacunas Cubanas contra la COVID-19**

A partir de la declaración de la pandemia, se desarrollaron de manera inmediata 5 candidatos vacunales cubanos contra el SARS-CoV-2, tres de ellos fueron propuestos por el Instituto Finlay de Vacunas, Soberana 01, Soberana 02 y Soberana Plus.

Estas vacunas utilizan como antígeno al RBD (del inglés receptor binding domain) del SARS-CoV-2, que se produce en células de mamíferos utilizando la tecnología de expresión recombinante de proteínas. La vacuna Soberana 02 hasta el momento es la única vacuna conjugada contra SARS-CoV-2 en el mundo. Su fundamento se basa en la conjugación química del antígeno RBD a la proteína portadora del toxoide tetánico (TT) de la que resulta el conjugado RBD-TT con una importante respuesta celular de memoria. Esta vacuna tiene una seguridad y eficacia demostrada en ensayos clínicos del 91,2%, por ello se aprobó su uso de emergencia en adultos y niños mayores de 2 años. La vacuna Soberana Plus contiene el dímero RBD adyuvado en hidróxido de aluminio. Su constituyente medular el RBD re-estimula la respuesta anti-RBD, que anteriormente se había producido por la enfermedad o la vacunación.

Forma de presentación de los candidatos vacunales, composición: Soberana 02 y Plus (cuadro 1 y 2): es una suspensión inyectable, se presenta en bulbos que contienen 0,7 ml a vacunar 0,5 ml. Se administra en primera y segunda dosis, cada 28 días, puede o no contener el conservante Tiomersal y Soberana-Plus (cuadro 3), se administra en tercera dosis del esquema 2 +1. <sup>(22)</sup>

Cuadro 1. Composición del candidato vacunal Soberana 02 con Tiomersal

<b>Formulación</b>	<b>RBD-----TT 25 µg</b>
Al(OH) <sub>3</sub>	0,5 mg
Tiomersal	0,05 mg
NaCl	4,25 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,03 mg
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,02 mg
H <sub>2</sub> O c.s.p	0,5 ml

ó

Cuadro 2. Composición del candidato vacunal Soberana 02 sin Tiomersal

<b>Formulación</b>	<b>RBD-----TT 25 µg</b>
Al(OH) <sub>3</sub>	0,5 mg
NaCl	4,25 mg
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,03 mg
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,02 mg
H <sub>2</sub> O c.s.p	0,5 ml

Cuadro 3. Composición del candidato vacunal Soberana-Plus

<b>Componentes</b>	<b>Dosis (0,5 ml)</b>
<b>Sustancias activas</b>	
Dímero del dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína S1	50 µg
<b>Excipientes</b>	
Hidrógeno Fosfato de Disodio	0,03 mg
Dihidrógeno Fosfato de Sodio	0,02 mg
Cloruro de Sodio	4,25 mg
Agua para inyección, cs	0,5 ml
<b>Adyuvante</b>	
Gel de Hidróxido de Aluminio	1250 µg <sup>(22)</sup>

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) autorizó en marzo de 2021, el inicio del Ensayo Clínico Fase III y la ejecución de un ensayo de intervención en 150 000 voluntarios trabajadores de la salud, de Biocubafarma y otros trabajadores designados por el MINSAP (Ministerio De Salud Pública) con estos candidatos vacunales. <sup>(23)</sup> Ambas vacunas fueron aprobadas como parte del esquema de tres dosis. <sup>(24)</sup>

## **Materiales y métodos**

### **Diseño general del estudio**

Se realizó un estudio de Corte transversal de tipo analítico. Se compararon las características clínico epidemiológicas de los pacientes (vacunados y no vacunados) con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en el IPK. El horizonte temporal estuvo comprendido entre marzo y octubre de 2021. Se exploraron factores de riesgo de severidad, progresión de la enfermedad y la relación con condición de vacunación (no vacunados, parcialmente vacunados y esquema completo)

### **Universo y muestra**

El marco muestral estuvo conformado por los 559 pacientes con diagnóstico de COVID-19, que se hospitalizaron en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), entre marzo y octubre de 2021. La muestra fue de 104 pacientes.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes hospitalizados en el IPK con diagnóstico confirmatorio de COVID-19 en el periodo del estudio.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes asintomáticos con PCR-RT para SARS-CoV-2 positivo
- Pacientes con administración previa de algún otro candidato vacunal o vacuna anti COVID-19
- Historias clínicas incompletas o no legibles
- No registros de vacunación
- No disponibilidad de datos

## **Definiciones operacionales**

### **Definición de los casos clínicos según la severidad de los síntomas**

**Enfermedad leve:** paciente que presenta fiebre, astenia, tos, anorexia, y mialgia. También, se pueden observar cefalea, náuseas, vómitos, malestar general, diarreas, anosmia y ageusia. En dependencia de la edad y la inmunidad pueden mostrarse alteraciones diversas del estado de conciencia y puede faltar la fiebre. No presentan disnea y la saturación de O<sub>2</sub> es normal.

**Enfermedad moderada:** hay presencia de signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea y taquipnea) con saturación de O<sub>2</sub> ≥ 90 %. El diagnóstico se realiza con base clínica, pero los estudios de imágenes colaboran en el diagnóstico sobre todo de complicaciones.

**Enfermedad grave:** presencia de signos de neumonía grave como fiebre, tos, disnea, taquipnea, frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, disnea grave o saturación de O<sub>2</sub> < 90 % en aire ambiente. El diagnóstico se realiza con base clínica, pero los estudios de imágenes colaboran en el diagnóstico sobre todo de complicaciones.

**Enfermedad crítica:** existencia de una lesión previa o surgimiento de otras nuevas o empeoran las existentes. Pueden aparecer opacidades bilaterales. Aparece insuficiencia respiratoria que no es explicada por insuficiencia cardíaca o sobre carga en el manejo de líquidos; choque séptico y/o disfunción multiorgánica. <sup>(25)</sup>

**Progresión clínica de la enfermedad:** forma de presentación de la COVID-19, cuya expresión clínica y elementos de laboratorio denotan el rápido avance hacia las formas graves, y se relacionan con el síndrome de activación macrófaga (SMA). <sup>(26)</sup>

### **Factores de riesgo asociados a la gravedad**

Son factores que se relacionan con el desarrollo de formas graves por COVID-19, y que se obtienen a través del estudio de modelos pronósticos. <sup>(27)</sup>

### Condición de vacunación

**No vacunado:** paciente que se enfermó de COVID-19 sin recibir candidato vacunal o vacuna anti COVID-19 y aquellos que enfermaron en los primeros 14 días posteriores a la administración de la primera dosis de Soberana 02.

**Parcialmente vacunado:** paciente que enfermó de COVID-19 después de 14 días de haber recibido la primera dosis de Soberana 02 y y hasta los primeros 14 días de haber recibido la dosis de Soberana Plus.

**Esquema completo:** paciente que enfermó de COVID-19 después de 14 días de haber recibido el esquema completo de vacunación (dos dosis de Soberana 02, más una dosis de Soberana Plus) con intervalo de 28 días entre cada una. <sup>(28)</sup>

### Cuadro 4. Operacionalización de las variables

#### A. Variables demográficas y epidemiológicas

Variable	Clasificación	Escala Operacionalización	Definición
<b>Edad</b>	cuantitativa discreta	Edad simple	Años cumplidos en el momento del estudio
<b>Género</b>	nominal dicotómica	1: femenino 2: masculino	Sexo biológico
<b>Color de la piel</b>	cualitativa nominal	1: blanca 2: mestiza 3: negra	Según el color de la tez
<b>Antecedentes de comorbilidad</b>	nominal dicotómica	0: no 1: si	La presencia o no del antecedente de comorbilidad crónica en el momento del diagnóstico de COVID-19

## B. Variables clínicas

Variable	Clasificación	Escala operacionalización	Definición
<b>Duración de los síntomas</b>	cualitativa nominal	1: duración normal ≤10 días 2: duración prolongada >10 días	Periodo de tiempo en el que persisten los síntomas
<b>Clasificación clínica según la severidad de los síntomas</b>	ordinal politómica	1: sintomático leve 2: sintomático moderado 3: grave 4: crítico	Evaluación clínica del paciente según la severidad de los signos y síntomas
<b>Progresión clínica de la enfermedad</b>	cualitativa ordinal	0: no progresa 1: de sintomático leve a sintomático moderado 2: de sintomático moderado a grave 3: de grave a crítico	Empeoramiento clínico y de parámetros de laboratorio que lo conduce de un estado de menor gravedad a otro de mayor gravedad
<b>Estado al egreso</b>	cualitativa nominal	0: fallecido 1: vivo	Estado del paciente reportado en el momento del egreso

## C. Factores predictores de gravedad de laboratorio

Variable	Clasificación	Escala Operacionalización	Definición
<b>Conteo absoluto de linfocitos</b>	Cuantitativa continua	0: $1,0 - 4,8 \times 10^9/L$ 1: $> 4,8 \times 10^9/L$ 2: $< 1,0 \times 10^9/L$	Según el resultado reflejado en el registro de laboratorio
<b>Dímero-D</b>	cuantitativa	0: 0 - 0,5 Ug/ml normal	Según el resultado reflejado en el registro

	continua	1: > 0,5 Ug/ml elevado	de laboratorio
<b>Ferritina</b>	cuantitativa continua	0: 30 - 400 ug/l normal 1: > 400 ug/l elevada	Resultado reflejado en el registro de laboratorio
<b>Índice neutrófilo linfocito</b>	cuantitativa continua	0: ≤ 3,5 normal 1: > 3,5 elevado	Resultado obtenido de la división del conteo absoluto de los neutrófilos entre los linfocitos
<b>LDH</b>	cuantitativa continua	0: 220 - 450 U/l normal 1: > 450 U/l elevada	Según el resultado reflejado en el registro de laboratorio
<b>Proteína C reactiva</b>	cuantitativa continua	0: 0 - 5,0 mg/l normal 1: > 5 mg/l elevada	Según el resultado reflejado en el registro de laboratorio

#### D. Viroológicas

Variable	Clasificación	Escala Operacionalización	Definición
<b>Diagnóstico confirmatorio PCR-RT</b>	cuantitativa nominal	0: negativo 1: positivo	Según el resultado reflejado en los registros diagnóstico molecular

#### E. Imagenológicas

Variable	Clasificación	Escala operacionalización	Definición
<b>Presencia de lesiones radiológicas</b>	nominal dicotómica	0: no presencia de lesiones radiológicas (radiografía normal)	Presencia o ausencia de imágenes en la radiografía relacionadas con la COVID-19

		1: presencia de lesiones radiológicas (radiografía positiva)	
<b>Patrones radiológicos</b>	Cualitativa ordinal	1: No lesiones pleuropulmonares 2: Infiltrado intersticial 3: Infiltrado alveolar 4: Radiopacidades periféricas 5: Otras imágenes radiológicas	Presencia de imágenes consideradas típicas de presentación de COVID-19 o asociadas a ella

#### F. Relacionadas con la vacunación

<b>Variable</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Escala operacionalización</b>	<b>Definición</b>
<b>Condición de vacunación</b>	cualitativa nominal	0: no vacunado 1:parcialmente vacunado 2: esquema completo	Paciente con COVID-19 que no ha recibido candidato vacunal o vacuna anti COVID-19 diferente de Soberana 02 o enfermó en los primeros 14 días de administrada la primera dosis de Soberana 02. Paciente que enfermó con más de 14 días de administrada la primera dosis de Soberana 02 y hasta 14 días de administrada la dosis de Soberana Plus. Paciente que enfermó con más de 14 días de administrado el esquema de

			vacunación completo. (ver definición de términos).
<b>Número de dosis aplicadas</b>	ordinal politómica	1 dosis 2 dosis Esquema de 2 + 1	Según los datos registrados en el carné de vacunación y el registro de la base de datos de GeoCuba. <sup>(29)</sup>

### **Técnicas y procedimientos para la recolección de los datos**

Se utilizó la técnica de revisión documental de fuentes primarias (historias clínicas, informes de diagnósticos de imagenología) y secundarias (registros digitales de laboratorios clínico y virológico, modelos de indicación de exámenes complementarios). La información relacionada con la condición de vacunación de los pacientes fue colectada a partir de las tarjetas de vacunación anti COVID-19 y triangulada con la información ofrecida por el registro nacional en línea Andariego Higia, herramienta del grupo de expertos de GeoCuba. Así mismo se utilizó esta plataforma para triangular la información sobre el resultado de los PCR-RT para el diagnóstico confirmatorio de los casos en estudio.

Los datos de cada paciente fueron compilados en modelos individuales de recolección de datos diseñado al efecto (Anexo 1).

### **Para dar salida al objetivo 1**

Se describieron los grupos de estudio según variables demográficas y clínico-epidemiológicas, a partir de la revisión documental de las historias clínicas (HC) de los pacientes y los informes médicos de diagnósticos de imagenología. Se describieron las características de los pacientes en estudio atendiendo a la edad, el género, el color de la piel, la presencia o ausencia de las comorbilidades, y los hallazgos imagenológicos. La evaluación radiológica se llevó a cabo a través de la

realización de una radiografía inicial en el momento del ingreso en la institución y una segunda radiografía (evolutiva) realizada entre el quinto y séptimo día del ingreso. En algunos casos fue necesario adelantar este examen de acuerdo a la evolución clínica individual de cada paciente. Para el diagnóstico confirmatorio de los casos con COVID-19, se utilizó la información ofrecida en los registros digitales por el laboratorio de virología para el diagnóstico molecular de SAR-CoV-2.

### **Para dar salida al objetivo 2**

Se describieron los predictores de gravedad a partir de parámetros de laboratorio clínico (linfocitos, Índice de neutrófilos/linfocitos, LDH, ferritina, dímero D y proteína C reactiva) teniendo en cuenta la condición de vacunación de los pacientes. Estas variables se recogieron de las HC y de los registros digitales de laboratorio clínico. Se tomaron como referencia los resultados de exámenes de laboratorio del quinto y séptimo día desde su admisión hospitalaria, teniendo en cuenta la proximidad con la segunda semana de evolución de la enfermedad y de acuerdo a la fecha en que pudieron iniciar los síntomas. En el caso de los biomarcadores ferritina, dímero-D y proteína C reactiva los cálculos fueron realizados entre el 70 % y 80 % de los casos del estudio, pues por escasa disponibilidad de reactivos fueron priorizados los casos clasificados como alto riesgo de progresar a las formas graves de la enfermedad y aquellos con enfermedad grave/crítica. Se clasificaron de acuerdo a sus valores de referencia en disminuido, valor normal y elevado. Se relacionaron estos valores con la condición de vacunación y se estudiaron diferencias entre los grupos.

### **Para dar salida al objetivo 3**

Se relacionó la progresión clínica de la enfermedad con los factores de riesgo de severidad y con la condición de vacunación. Los datos en torno a la progresión clínica de la enfermedad y los factores de riesgo de severidad fueron recogidos de la HC y de los registros digitales del laboratorio clínico. Los datos de la vacunación fueron tomados del carné de vacunación de cada paciente y fueron triangulados con la información contenida en la base de datos de GeoCuba. <sup>(29)</sup> Los datos relacionados con la progresión clínica de la enfermedad fueron extraídos de las

HC, estos se relacionaron con los factores de riesgo clínicos, los predictores de gravedad de laboratorio y la condición de vacunación.

### **Análisis de los datos**

Se realizó doble entrada en la base electrónica diseñada en IBM SPSS 21.0 y EPIDAT 4.1 para garantizar la confiabilidad de los mismos y minimizar errores de entrada y clasificación. Los records que no satisfacían los criterios de inclusión y la interpretación de los datos fueron excluidos del análisis.

El análisis se realizó atendiendo a la población de pacientes incluidos en la investigación (n=104) divididos en tres grupos de estudio: los pacientes no vacunados, los parcialmente vacunados y con esquema de vacunación completo.

Algunas variables fueron recodificadas usando operaciones lógicas en variables cualitativas nominales u ordinales en clases, acorde al análisis estadístico que se quería realizar. Las que por su naturaleza ya eran cualitativas se utilizaron con sus valores. Para estas variables se calcularon la frecuencia absoluta y relativa. Para las variables continuas con distribución no normal fue calculada la mediana y el rango intercuartil (RI).

Con el objetivo de comparar grupos de pacientes según categorías de las variables categóricas se crearon tablas de contingencia y se compararon las proporciones por medio de la prueba de Ji cuadrado o F de Fisher para muestras independientes y de McNemar para proporciones emparejadas. Para comparar variables numéricas continuas se utilizaron las pruebas no paramétricas Kruskal Wallis y de U-Mann-Whitney para grupos independientes. Se consideró como significativo un valor  $p < 0,05$ .

Para evaluar la fuerza de asociación de los factores protectores (vacunación) o de riesgo, se utilizó el “*Odds Ratio*” (OR) en tablas de 2x2 y ajustado cuando se utilizó la regresión logística multivariada (RL). Se calcularon los intervalos de confianza del 95 %. Se consideró asociación cuando el intervalo de confianza del 95% del OR no incluía el valor uno.

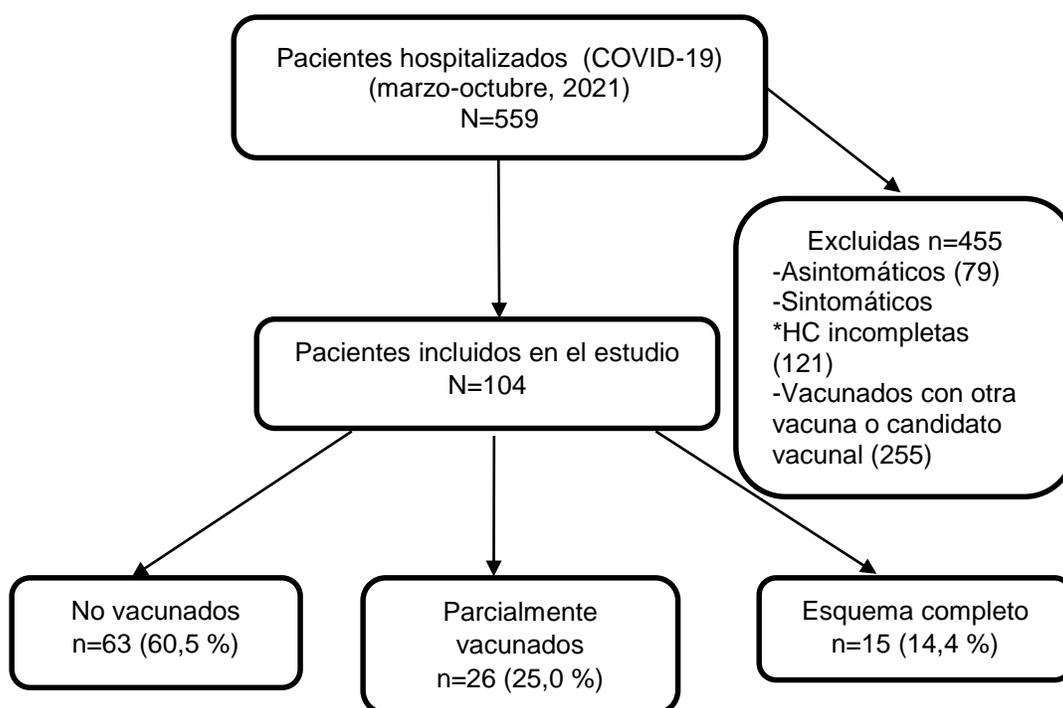
## **Consideraciones éticas**

Para la realización de esta investigación se tuvieron en cuenta los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución y la información obtenida en el transcurso de la misma fue utilizada solo con fines docentes e investigativos. Se garantizó la confidencialidad y no se utilizó el consentimiento informado, porque se trabajó con las historias clínicas y las variables recogidas fueron debidamente codificadas. No hay riesgo para la comunidad. Esta investigación forma parte del estudio Protocolo de Ensayo Clínico. Estudio Fase III multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la eficacia, la seguridad y inmunogenicidad de la vacunación anti SARS-CoV-2 con 2 dosis de FINLAY-FR-2 y un esquema heterólogo con 2 dosis de FINLAY-FR-2 y una dosis de refuerzo con FINLAY-FR-1A.

Para la presentación de los resultados de la tesis en tablas se utilizó la metodología (STROBE) sugerida por el grupo Cochrane. <sup>(30)</sup>

## Resultados

Entre marzo y octubre de 2021, se hospitalizaron en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), 559 pacientes con diagnóstico de COVID-19. A partir de esto se excluyeron 455 HC que incluyeron 79 casos asintomáticos, y el resto de los casos considerados sintomáticos se excluyeron un total de 121 HC incompletas y 255 HC que fueron de pacientes que habían recibido un candidato vacunal o vacuna diferente de Soberana 02. La muestra quedó conformada por 104 pacientes, los cuales fueron clasificados en tres grupos de acuerdo a la condición de vacunación: no vacunados 63 (60.5 %), parcialmente vacunados 26 (25 %) y con esquema de vacunación completo 15 (14.4 %) pacientes. Figura 1.



**Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes con diagnóstico de COVID-19, hospitalizados en el IPK, entre marzo y octubre de 2021.**

Fuente: historias clínicas

Las características demográficas mostraron que la mediana de la edad de los pacientes del estudio fue de 48 años con un RI (38, 61) (tabla1). Para los grupos de los no vacunados y los vacunados con esquema completo la mediana de la edad fue similar. Sin embargo, para el grupo de los parcialmente vacunados la mediana de la edad fue significativamente menor con un valor de 42 y un RI (32, 50). En cuanto al género el 53,0 % de los pacientes pertenecieron al género femenino y el 47,0 % al masculino, no se encontraron diferencias significativas entre grupos. Predominó el color de la piel blanca en los tres grupos con 74 pacientes (71 %). No hubo significación estadística entre los grupos.

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes en estudio según la condición de vacunación. IPK, marzo-octubre de 2021**

Características demográficas	Total N=104 n (%)	No vacunados N=63 n (%)	Parcialmente vacunados N=26 n (%)	Esquema completo N=15 n (%)	p**
Edad, mediana (rango intercuartil*)	48 (38, 61)	53 (40, 65)	42 (32, 50)	51 (44, 60)	<b>0,014</b>
Género					
Femenino	55 (53,0%)	32 (51,0%)	14 (54,0%)	9 (60,0%)	0,8
Masculino	49 (47,0%)	31 (49,0%)	12 (46,0%)	6 (40,0%)	
Color de la piel					
Blanca	74 (71,0%)	47 (74,6%)	18 (69,2%)	9 (60,0%)	0,6
Mestiza	19 (18,0%)	11 (17,4%)	4 (15,3%)	4 (27,0%)	
Negra	11 (11,0%)	5 (7,9%)	4 (15,3%)	2 (13,0%)	

Fuente: historias clínicas

\*Mediana (Rango Intercuartil)

\*\*Test de Ji cuadrado de Person, Prueba de Kruskal-Wallis; Prueba exacta de Fisher

Como se muestra en la tabla 2 las comorbilidades que con mayor frecuencia se encontraron en este estudio fueron la hipertensión arterial en el 41,0 % de los

casos, el asma en el 13,0 % y la diabetes mellitus y la obesidad ambas en el 12,0 % de los casos. No se evidenció significación estadística al comparar los diferentes grupos ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes en estudio según la condición de vacunación. IPK, marzo-octubre de 2021**

<b>Comorbilidades</b>	<b>Todos N=104 n (%)</b>	<b>No vacunados N=63 n (%)</b>	<b>Parcialmente vacunados N=26 n (%)</b>	<b>Esquema completo N=15 n (%)</b>	<b>p*</b>
Hipertensión arterial	43 (41,3)	24 (38,0)	9 (34,6)	10 (66,6)	0,094
Asma	14 (13,4)	10 (15,8)	2 (7,6)	2 (13,3)	0,7
Diabetes mellitus	12 (11,5)	10 (15,8)	1 (3,8)	1 (6,6)	0,3
Obesidad	12 (11,5)	5 (7,9)	3 (11,5)	4 (26,6)	0,14
Enfermedades cardiovasculares	11 (10,5)	8 (12,6)	1 (3,8)	2 (13,3)	0,5
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (1,9)	2 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,9

Fuente: historias clínicas

\*Test Ji cuadrado de Pearson; Prueba exacta de Fisher

En la tabla 3 se mostraron los síntomas y signos clínicos que predominaron en el estudio. En orden de frecuencia se observaron la tos en el 64 % de los casos, el malestar general en el 59,6 %, la fiebre en el 53,8 %, el decaimiento en el 45,2 %. No se encontraron diferencias significativas entre grupos. Con relación a los grupos de estudio se encontraron diferencias significativas entre las proporciones ( $p < 0,05$ ) para los síntomas obstrucción y secreción nasal ( $p = 0,01$ ) y para la odinofagia ( $p = 0,04$ ) a favor del grupo de los parcialmente vacunados.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes en estudio según la condición de vacunación. IPK, marzo-octubre de 2021**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Total N=104 n (%)</b>	<b>No vacunados N=63 n (%)</b>	<b>Parcialmente vacunados N=26 n (%)</b>	<b>Esquema completo N=15 n (%)</b>	<b>p*</b>
Tos	67 (64,4)	46 (73,0)	13 (50,0)	8 (53,3)	0,07
Malestar general	62 (59,6)	40 (63,5)	14 (53,8)	8 (53,3)	0,6
Fiebre	56 (53,8)	38 (60,3)	10 (38,5)	8 (53,3)	0,2
Decaimiento	47 (45,2)	32 (50,8)	8 (30,8)	7 (46,7)	0,2
Obstrucción y/o secreción	34 (32,7)	20 (31,7)	13 (50,0)	1 (6,7)	<b>0,01</b>
Cefalea	31 (29,8)	18 (28,6)	10 (38,5)	3 (20,0)	0,4
Anosmia/ageusia	26 (25,0)	14 (22,2)	7 (26,9)	5 (33,3)	0,6
Odinofagia	21 (20,2)	9 (14,3)	10 (38,5)	2 (13,3)	<b>0,04</b>
Escalofríos	19 (18,3)	12 (19,0)	6 (23,1)	1 (6,7)	0,4
Artromialgia	16 (15,4)	9 (14,3)	3 (11,5)	4 (26,7)	0,4
Diarreas	11 (10,6)	4 (6,3)	3 (11,5)	4 (26,7)	0,1

Fuente: historias clínicas

\*Prueba exacta de Fisher

En el momento de la admisión hospitalaria predominó la forma clínica leve de la enfermedad para los tres grupos, lo cual se distribuyó de la siguiente manera: el 95,2 % de los pacientes del grupo de los no vacunados, el 96,1 % de los pacientes parcialmente vacunados y el 93,3 % de los que tenían esquema de vacunación completo. La forma moderada de la enfermedad se observó en el 4,8 % del total de casos, de los cuales 3 (4,8 %) pertenecieron al grupo de los no vacunados y 1 paciente para cada uno de los restantes grupos. No se presentaron pacientes con

formas graves o críticas de la enfermedad durante la admisión de los pacientes en el centro hospitalario. No hubo diferencias entre los grupos. Ver tabla 4.

**Tabla 4. Formas clínicas de la COVID-19 según la severidad de los síntomas al ingreso hospitalario. IPK, marzo-octubre de 2021**

Formas clínicas al ingreso	Todos N=104 n (%)	No vacunados n=63 n (%)	Parcialmente vacunados n=26 n (%)	Esquema completo n=15 n (%)	p*
Enfermedad leve	99 (95,2)	60 (95,2)	25 (96,1)	14 (93,3)	>0,9
Enfermedad moderada	5 (4,8)	3 (4,8)	1 (3,8)	1 (6,7)	
Enfermedad grave/crítica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Fuente: historias clínicas

\*Prueba exacta de Fisher

Al analizar las formas clínicas referente a la progresión de la enfermedad (tabla 5) se evidenció predominio de la forma leve en el 72,0 % de los casos, de los cuales el 68 % (43) pertenecieron al grupo de los no vacunados, el 88,4 % (23) a los parcialmente vacunados y el 60 % (9) a los que tenían esquema de vacunación completo. Se registró la forma clínica moderada en el 17,4 % (11) de los pacientes no vacunados, en el 7,6 % (2) de los parcialmente vacunados y el 33,3 % (5) en el grupo de los pacientes con esquema completo. Progresaron a la forma grave/crítica el 14,2 % de los pacientes del grupo de los no vacunados, el 3,8 % de los pacientes parcialmente vacunados y el 6,6 % de los que tenían el esquema de vacunación completo. No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

**Tabla 5. Formas clínicas de la COVID-19 al ingreso y progresión a la gravedad según la condición de vacunación; IPK, marzo-octubre de 2021**

<b>Formas al ingreso</b>	<b>Todos n=104 n (%)</b>	<b>No vacunados n=63 n (%)</b>	<b>Parcialmente vacunados n=26 n (%)</b>	<b>Esquema completo n=15 n (%)</b>	<b>p*</b>
Enfermedad leve	99 (95,2)	60 (95,0)	25 (96,0)	14 (93,0)	
Enfermedad moderada	5 (4,8)	3 (4,8)	1 (3,8)	1 (6,7)	
Enfermedad grave/crítica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Progresión de la enfermedad</b>					
Enfermedad leve	75 (72,0)	43 (68,0)	23 (88,4)	9 (60,0)	0,15
Enfermedad moderada	18 (17,0)	11 (17,4)	2 (7,6)	5 (33,3)	
Enfermedad grave/crítica	11 (11,0)	9 (14,2)	1 (3,8)	1 (6,6)	

Fuente: historias clínicas

\*Prueba exacta de Fisher

El patrón y evolución radiológica de los pacientes del estudio según la condición de vacunación fue descrita en la tabla 6. Se evidenció que en el momento del ingreso tuvieron una radiografía sin alteraciones pleuropulmonares (negativa) el 82,5 % de los no vacunados, el 92,3 % de los parcialmente vacunados y el 66,7 % de los pacientes con esquema de vacunación completo. Durante la estadía hospitalaria se realizó el seguimiento radiológico y se observó que el 66,7 % de los pacientes no vacunados tuvieron radiografía evolutiva negativa, así como en el 88,5 % y 60,0 % de los parcialmente vacunados y con esquema de vacunación completo respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticas ( $p=0,02$ ) para la categoría radiografía positiva, en el grupo de los no vacunados.

**Tabla 6. Patrón y evolución radiológica de los pacientes del estudio según la condición de vacunación. IPK, marzo-octubre de 2021.**

Patrón radiológico	Radiografías de tórax					
	No vacunados n = 63* n(%)		Parcialmente vacunados n = 26* n(%)		Esquema completo n = 15* n(%)	
	Radiografía inicial	Radiografía evolutiva	Radiografía inicial	Radiografía evolutiva	Radiografía inicial	Radiografía evolutiva
Negativa	52 (82,5)	42 (66,7)	24 (92,3)	23 (88,5)	10 (66,7)	9 (60,0)
Infiltrado intersticial	0 (0,0)	4 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	2 (13,3)
Infiltrado alveolar	3 (4,9)	6 (9,5)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Opacidades periféricas	8 (12,7)	9 (14,3)	2 (7,7)	2 (7,7)	3 (20,0)	4 (26,7)
Otras imágenes radiológicas	0 (0,0)	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Fuentes: historias clínicas, informes médicos radiológicos.

\*Porcentajes en columnas

En la tabla 7 se describió la evolución radiológica de acuerdo a la presencia o no lesiones radiológicas, para ello se tuvo en cuenta la comparación entre una radiografía en el momento de admisión hospitalaria y una radiografía evolutiva. En una primera evaluación radiológica se observó que el 82,5 % de los casos no vacunados tuvieron una radiografía normal, mientras que en el seguimiento radiológico mostraron radiografía positiva 21 pacientes, lo que representó el 33,3 % del total de sus casos. En el caso de los parcialmente vacunados en el momento del ingreso contaron con radiografía negativa el 92,3 % de sus casos, mientras que en la evolución el 11,5 % de los pacientes tuvieron su radiografía positiva. Los pacientes con esquema de vacunación completo tuvieron radiografías iniciales negativas el 66,7 % de los casos y radiografía evolutiva positiva el 40 %. Se encontraron diferencias estadísticas ( $p=0,02$ ) para la categoría radiografía positiva, en el grupo de los no vacunados.

**Tabla 7. Evolución radiológica de los pacientes del estudio según la condición de vacunación. IPK, marzo-octubre de 2021**

Evolución radiológica	Radiografías de tórax		p*
	Radiografía normal n (%)	Radiografía positiva n (%)	
<b>No vacunados</b>			
Inicial	52 (82,5)	11 (17,5)	<b>0,02</b>
Evolutiva	42 (66,7)	21 (33,3)	
<b>Parcialmente vacunados</b>			
Inicial	24 (92,3)	2 (7,7)	1,0
Evolutiva	23 (88,5)	3 (11,5)	
<b>Esquema completo</b>			
Inicial	10 (66,7)	5 (33,3)	1,0
Evolutiva	9 (60,0)	6 (40,0)	

Fuentes: historias clínicas, informes médicos radiológicos.

\*Prueba de McNemar para muestras relacionadas

En la tabla 8 se presentaron los predictores de gravedad según parámetros de laboratorio. Los valores de la mediana de la LDH y el dímero-D fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) en el grupo de los parcialmente vacunados con respecto al resto de los grupos. Se observó que la mediana de la LDH fue más alta en los vacunados (256) y con mayor dispersión para los no vacunados (167-342). El resto de los biomarcadores no mostraron diferencias significativas.

**Tabla 8. Predictores de gravedad de laboratorio de los pacientes en estudio según la condición de vacunación. IPK, marzo-octubre de 2021**

Predictores de laboratorio	No vacunados n=63* n (%)	Parcialmente vacunados n=26* n (%)	Esquema completo n=15*n (%)	p**
Conteo absoluto linfocitos	1.50 (1.07, 1.85)	1.70 (1.30, 2.20)	1.50 (1.10, 2.20)	0,3
Índice de neutrófilos linfocitos	2.46 (1.41, 4.03)	2.25 (1.84, 3.33)	2.95 (1.74, 3.90)	0,8
LDH	216 (167, 342)	177(150, 246)	256 (212, 298)	<b>0,029</b>
Proteína C reactiva	11(3, 38)	4 (3, 8)	5 (3, 17)	0,2
Ferritina	315 (268, 432)	298 (94, 394)	305 (232, 472)	0,2
Dímero-D	0.31 (0.22, 0.46)	0.24 (0.18, 0.30)	0.35 (0.24, 0.48)	<b>0,037</b>

Fuente: historia clínica, registro electrónico de laboratorio

\*Mediana (Rango Intercuartil) \*\*Prueba de Kruskal Wallis

El análisis multivariado correspondiente al riesgo de progresión clínica a la gravedad de los casos con COVID-19, según la condición de vacunación y otros factores de riesgo (tabla 9) evidenció que los pacientes con esquema de vacunación completo tuvieron un OR protector (IC95 %) de 0,02 (0,00-0,53).

Entre los factores de riesgo estudiados solo la obesidad, y los valores elevados de ferritina e índice de neutrófilos linfocitos se asociaron a mayor riesgo de progresión a la gravedad, con OR de 52,6; 89,1 y 8,1 veces respectivamente. Para el resto de los factores no se encontró diferencias significativas.

**Tabla 9. Riesgo de progresión clínica a la gravedad de la COVID-19 según condición de vacunación y factores de severidad; IPK, marzo-octubre de 2021**

Condición de vacunación	Progresión a la gravedad		OR	IC (95 %)	p
	no n (%)	si n (%)			
No vacunados	54 (24,3)	9 (26,7)	—	—	
Parcialmente vacunados	25 (96,1)	1 (3,8)	1,21	0,04-23,1	0,9
Esquema completo	14 (93,3)	1 (6,6)	<b>0,02</b>	0,00-0,53	<b>0,05</b>
<b>Comorbilidades</b>					
Hipertensión arterial	35 (81,3)	8 (18,6)	0,46	0,02-8,80	0,6
Asma	12 (85,7)	2 (14,2)	4,64	0,17-152	0,3
Diabetes mellitus	8 (66,6)	4 (33,3)	2,34	0,05-119	0,6
Obesidad	8 (66,6)	4 (33,3)	52,6	2,86-2,268	<b>0,01</b>
<b>Biomarcadores de laboratorio elevados</b>					
Índice de neutrófilos linfocitos	23(22,1)	8(7,6)	8,1	1,98-33,17	<b>0,01</b>
LDH	6(7,6)	2(2,8)	1,35	0,09-13,9	0,8
Dímero D	4(7,7)	5(8,7)	47,8	8,77-260,4	0,00
Ferritina	12(25,0)	4(7,6)	89,1	4,82-6,68	<b>0,01</b>

Fuente: historias clínicas

OD: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza

## Discusión

La pandemia de la COVID-19 desencadenó el estudio de numerosos candidatos vacunales a través de plataformas previamente conocidas. El presente estudio concuerda con múltiples investigaciones científicas que evidencian que la presencia de comorbilidades y elevación de biomarcadores específicos, aumentan el riesgo de progresión a la gravedad. Además, reconoce que la vacunación constituye un factor protector capaz de producir un impacto en la morbilidad y mortalidad por SARS-CoV- 2. <sup>(31)</sup>

En este estudio se incluyeron todos los pacientes ingresados en el periodo, a pesar de esto, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que pudo afectar el poder estadístico para demostrar la hipótesis del estudio. Además, por tratarse de un Corte transversal no es posible establecer relaciones de causalidad. Sin embargo, teniendo en cuenta el análisis que se realizó con los pacientes y los diferentes factores, pudieron establecerse asociaciones entre factores de riesgo y predictores de gravedad de laboratorio, con la condición de vacunación como ha sido reportado en otros estudios.

En la presente investigación se abordan datos relacionados con el proceso de hospitalización y seguimiento de los pacientes en estudio con diagnóstico de COVID-19, según condición de vacunación.

En un estudio en mayores de 60 años realizado en México, Ramírez y colaboradores, observaron que la edad de la población osciló entre 62 y 71 años de edad, el género más frecuente en el grupo de los vacunados fue el masculino, mientras que en los no vacunados predominó el género femenino. <sup>(32)</sup> En otro estudio realizado en España, en el Hospital Universitario de Salamanca por Haro Pérez, resultó que el 89,2 % de los casos ingresados no estaban vacunados, el 9,9% tenían esquema incompleto y el 0,9 % esquema completo de vacunación. El 33,6 % de los ingresos lo ocuparon los adultos de 80 años o más. En cuanto al género predominó el masculino con 59,6 % de los casos. <sup>(33)</sup>

En una investigación realizada en La Habana entre marzo y junio de 2020, sobre los primeros casos de la COVID-19 en cuanto al género se observó un predominio

de los hombres sobre las mujeres (51,1 % vs 48,9 %).<sup>(34)</sup> En la presente investigación la mediana de la edad fue de 48 años con IQR (38, 61), predominó el género femenino y el color de piel blanca en todos los grupos. La autora cree que los datos antes obtenidos se deben a que la población de la ciudad de La Habana, cuenta con un mayor número de personas, en el rango de edad de 19 a 69 años y del género femenino.<sup>(10)</sup>

En cuanto al color de la piel, la población cubana está conformada de la siguiente manera: 64,1 % de personas con color de la piel blanca; 9,3 % de personas con la piel negra y 26,3 % de las personas con piel mulata o mestiza.<sup>(35-37)</sup> Estos datos concuerdan con la estructura demográfica de Cuba.

En Cuba la vacunación se llevó a cabo primero en el ensayo clínico, luego sobrevino un proceso de intervención que abarcó trabajadores de la salud, de Biocubafarma y otros voluntarios, hasta que se otorgó el uso de emergencia. Hasta el 31 de octubre de 2021, habían recibido al menos una dosis de vacunas cubanas 9 888 050 personas y tenían esquema de vacunación completo 7 218 258 personas, lo que representaba el 64,5 % de la población cubana.<sup>(38)</sup>

Varios estudios clínico epidemiológicos sobre los pacientes con COVID-19 y con vacunación anti COVID-19, describen las comorbilidades que con mayor frecuencia padecen fueron encontradas en el momento de la admisión hospitalaria; la mayoría coinciden en que la hipertensión y la diabetes mellitus son las más frecuentes. En un estudio preliminar en 1650 receptores de la vacunación en el norte de la India, se observó un predominio de la hipertensión arterial (11,3 %), diabetes mellitus (9,5 %) y el hipotiroidismo (3,6 %).<sup>(39)</sup>

Vassallo y et. al, en su investigación incluyeron 126 pacientes donde encontraron como comorbilidades más frecuentes la hipertensión (67 %), la diabetes (38 %) y la obesidad (38 %).<sup>(40)</sup> Mientras otros autores como Ramírez en su estudios describieron como entidades subyacentes más frecuentes la hipertensión arterial, el asma, la diabetes mellitus y el cáncer.<sup>(32)</sup>

En el presente trabajo se observó un predominio de la hipertensión arterial (41,3 %), el asma bronquial (13,4 %), la diabetes mellitus (11,5 %) y la obesidad (11,5 %); encontrándose similitudes con los resultados revisados en la literatura internacional y coincide además con la prevalencia de las principales enfermedades crónicas existentes en la ciudad de La Habana y en Cuba. <sup>(39-41)</sup>

En esta investigación las principales manifestaciones clínicas fueron: la tos (64,4 %), el malestar general (59,6 %), la fiebre (53,8 %), el decaimiento (45,2 %) y la obstrucción y secreción nasal (32,7 %). Al analizar las manifestaciones clínicas entre grupos se encontraron diferencias significativas para la obstrucción y secreción nasal ( $p=0,01$ ) y la para la odinofagia ( $p=0,04$ ) en favor del grupo de los pacientes parcialmente vacunados. En un estudio retrospectivo multicéntrico que se desarrolló en Corea Lee et. al, observaron en que en los tres centros predominaron los pacientes sintomáticos con respecto a los asintomáticos. Nuestro estudio coincide con varios estudios de la literatura internacional revisada. <sup>(42, 43)</sup>

En varios estudios se comprobó que con la presencia de algunas variantes había una disminución de la respuesta de los vacunados para neutralizar algunas de esas variantes. No obstante las vacunas que habían sido aprobadas en Europa y Estados Unidos continuaban siendo efectivas para proteger contra la hospitalización y la admisión en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos). <sup>(44)</sup> Una de las variantes más conocidas fue la delta, la cual se convirtió en variante dominante en muchos países del mundo por su alta capacidad de transmisibilidad, sin embargo a pesar de que esta no fue la excepción, se demostró que el número de infecciones en personas con esquema completo de de vacunación siguió siendo bajo. <sup>(44, 45)</sup>

En cuanto a las formas clínicas de presentación de la COVID-19, según la severidad de los síntomas en el momento de la admisión hospitalaria, había un predominio de la forma leve de la enfermedad para los tres grupos con un total de 99 pacientes, lo que representó el 95 % de los casos en estudio; y en menor

proporción la forma moderada de la enfermedad con 5 (4,8 %) pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

En un segundo momento cuando se analizó la progresión a la gravedad, se observó un desplazamiento desde las formas leves de la enfermedad hacia las formas grave/crítica de la enfermedad y se pudo ver como ocurrió un incremento ligero en el número de casos con enfermedad moderada en los tres grupos y aparecen las formas grave/crítica de la enfermedad. A pesar de que no se encontró diferencias significativas entre grupos, se observó un predominio de la forma leve de la enfermedad en los casos estudiados. En la progresión de la enfermedad hacia las formas moderada y grave/crítica se observó un mayor número de casos en el grupo de los no vacunados con respecto a los pacientes parcialmente vacunados y con esquema de vacunación completo. Nuestros estudios coinciden con otros estudios internacionales realizados en pacientes receptores de vacunas anti COVID-19 y a pesar de haberse estudiado en una muestra pequeña le da fortaleza a nuestra investigación. <sup>(46)</sup>

Haro Pérez en España, de 1308 pacientes estudiados 143 (10,0 %) requirieron de ingreso en UCI, 141 pacientes pertenecían al grupo de los no vacunados y 2 pacientes al grupo de los parcialmente vacunados y ninguno del grupo con esquema completo; encontrándose diferencias significativas entre grupos a favor del grupo con esquema completo de vacunación. <sup>(31)</sup> Vassallo et. al, en su estudio describieron la presencia de neumonía severa en el 84,0 % de los pacientes no vacunados, en el 100 % de los parcialmente vacunados y en el 67,0 % de los que tenían esquema de vacunación completo, encontrándose diferencias significativas. Necesitaron admisión en UCI 25 (27,0 %) de los no vacunados, 4 (36,0 %) de los parcialmente vacunados y 4 (19,0 %) de los que tuvieron esquema de vacunación completo. <sup>(40)</sup>

En un estudio multicéntrico realizado en la República de Corea, se observó en el 63,0 % de los no vacunados, en el 62,0 % de los parcialmente vacunados y en el 75,0 % de los que tenían esquema de vacunación completo, que tuvieron una radiografía inicial negativa. A pesar de que esta proporción fue mucho más alta en

los completamente vacunados, no fue estadísticamente significativo. Durante la hospitalización se obtuvieron radiografías de tórax evolutivas negativas en el 54 % de los pacientes no vacunados, en el 53 % de los parcialmente vacunados y en el 65 % de los que tenían su esquema de vacunación completo.

El 54 % del total de esos casos fueron explorados con TAC (tomografía axial computarizada) de tórax durante su estadía hospitalaria, el 22 % de los pacientes no vacunados, el 30 % de los parcialmente vacunados y el 59 % de los pacientes con esquema de vacunación completo tuvieron resultados negativos en sus TAC de tórax. La proporción de TAC negativas fue mayor en el grupo de los vacunados con respecto a los no vacunados ( $p$  ajustada por Bonferroni 0,001).<sup>(42)</sup>

Verma A, et al, utilizaron en su estudio la TAC de pulmones y crearon un puntaje con una escala desde 0 hasta 2, para exploración de las imágenes pulmonares que van desde la ausencia o presencia de opacidades hasta la extensión de las mismas. La puntuación media fue significativamente más baja en los pacientes con esquema completo de vacunación con edades más bajas ( $\leq 60$  años) comparado con pacientes mayores de esa edad.<sup>(47)</sup>

En la presente investigación los estudios de imágenes se realizaron a través de la radiografía del tórax con equipo digital portátil. En las radiografías iniciales había un franco predominio del patrón radiológico negativas (sin alteraciones peluopulmonares) para los tres grupos de estudio, sin embargo, en las radiografías realizadas evolutivamente se observó una tendencia al incremento de los patrones radiológicos: infiltrado intersticial, infiltrado alveolar, y opacidades periféricas, con un predominio de estos patrones en el grupo de los pacientes no vacunados. Al analizar las diferencias entre los grupos se observó un comportamiento estable en los pacientes parcialmente vacunados y con esquema de vacunación completo, mientras en el grupo de los no vacunados se observaron diferencias estadísticas ( $p=0,02$ ) a favor de la categoría referente a la evolución radiológica (radiografía positiva).

En una cohorte realizada en la India por Ganesh Korishettar et. al, se demostró que las elevaciones de los niveles séricos de ferritinas fueron considerablemente

superiores en pacientes no vacunados ( $665,85 \pm 557,70$  ng/mL), en comparación con aquellos que tenían al menos una dosis de vacunación ( $412,23 \pm 421,32$  ng/mL), hasta la normalización de estos valores en aquellos con esquema completo de vacunación ( $282 \pm 349,88$  ng/mL).<sup>(48)</sup>

Lee et. al, estudiaron los desplazamientos de los biomarcadores en diferentes momentos de la evolución clínica de sus pacientes. Describieron linfocitopenia, trombocitopenia, elevación de los niveles de LDH y de la PCR, pero no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos. En un estudio realizado por la Universidad de Florencia en Italia se observaron incrementos significativos en los marcadores de laboratorio como la ferritina ( $p < 0,05$ ) y la LDH ( $p < 0,0005$ ) en pacientes no vacunados con respecto a los vacunados. No se encontraron diferencias significativas entre grupos para otros marcadores inflamatorios como proteína C reactiva y dímero-D.<sup>(49)</sup> En esta investigación la autora observó los valores de mediana más bajos de la LDH en los pacientes parcialmente vacunados y con mayor dispersión para los no vacunados. En el caso del dímero-D se obtuvo una mediana más baja en el grupo de los parcialmente vacunados con respecto a los otros dos grupos. Para el resto de los marcadores no se encontraron diferencias estadísticas significativas. Con respecto a estos marcadores la autora cree que tanto la LDH como el dímero-D tienen un *IQR* con un rango de dispersión mayor en los no vacunados, grupo que en términos de edad es el de menor edad, el que menor cantidad de comorbilidades presenta en cuanto a la frecuencia y, por tanto, es el grupo que tiene mayores posibilidades por la integridad de su endotelio vascular de controlar de manera eficaz la tormenta de citoquinas.

En una cohorte realizada en México en pacientes mayores de 60 años, se observó que la mayor cantidad de pacientes que fueron remitidos al hospital, pertenecieron al grupo sin antecedentes de vacunación 33,7 %, contra el 7,9 % de aquellos que tenían el antecedente de vacunación con significación estadística ( $p = 0,000$ ).<sup>(32)</sup> Otros autores como Thathai et al, en su estudio de 100 pacientes diagnosticados con COVID-19, reportaron que el grupo que tenía las dos dosis de la vacunación,

el 80,3 % de los casos desarrollaron la forma leve de la enfermedad y el 11,7 % la forma grave. <sup>(50)</sup> En una investigación realizada en Florencia, Italia se observó diferencias significativas en cuanto a la severidad de la enfermedad a favor de los pacientes no vacunados ( $p < 0,05$ ) comparado con los vacunados. <sup>(49)</sup>

En el presente estudio luego de realizar la regresión logística multivariada se observó que los pacientes con esquema completo de vacunación, actuó como factor protector de la progresión a las formas severas *OR*: 0,02 *IC*: 0.00, 0.53 respecto a los no vacunados. Se observó que aquellos pacientes que tenían como condición subyacente la obesidad y valores elevados elevados de ferritina e índice de neutrófilos linfocitos se asociaron con mayor riesgo de progresión de las formas grave/crítica de la enfermedad. Para el resto de los factores de riesgo clínico y los predictores de gravedad de laboratorio no se encontraron diferencias significativas probablemente asociado al tamaño pequeño de la muestra. Nuestros estudios coinciden con otros estudios internacionales revisados relacionados con la vacunación y la severidad de la COVID-19. <sup>(32, 42)</sup>

## Conclusiones

- La tos, el malestar general y la fiebre constituyen síntomas predominantes en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. La hipertensión arterial resulta ser una condición subyacente común.
- Los niveles elevados de ferritina e índice de neutrófilos linfocitos constituyen factores de riesgo de progresión a la gravedad en pacientes con COVID-19. Existen diferencias entre los valores de la LDH y del dímero-D entre los vacunados y no vacunados.
- La obesidad constituye un factor de riesgo para la progresión a las formas graves, mientras que la administración de esquema completo de vacunación constituye un factor protector.

## **Recomendaciones**

Extender el alcance de esta investigación a otros hospitales incluyendo pacientes de diferentes olas epidémicas.

Divulgar los resultados de la investigación en revistas de alto impacto

## Referencias bibliográficas

1. Spinicci M, Bartoloni A, Mantella A, Zammarchi L, Rossolini GM, Antonelli A. Low risk of serological cross-reactivity between dengue and COVID-19. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*[Internet]. 2020; 115.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. In: Organization WH, editor. Geneva2021.
3. Expertos CNd. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN NACIONAL PARA LA COVID-19. Versión 1.6. In: Pública MdS, editor. La Habana: MINSAP; 2021. p. 29.
4. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, F R, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. . *J Med Virol* [Internet]. 2020.
5. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, V S, et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. . SSRN[Internet]. 2020.
6. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, S A, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*[Internet]. 2020; 108:154262.
7. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. In: WHO, editor. 2021.
8. García OZR PM, Ramírez VIO, et al. Vacunas contra la COVID-19. *Acta Med. ActA Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2021; 3(19):429-44.
9. Monet Alvarez. D E ÁCJT, Zayas Fundora. E. La vacunación de adultos mayores en Cuba: garantía para una buena salud. *Med Scielo*[Internet]. 2022; 16(2).
10. Ministerio de salud Pública. Anuario estadístico de salud. 2021 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y estadísticas; 2022 [cited 2022 11 nov]. Available from: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>.
11. Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Ríos-Garcés R, Lledó G, Araujo O, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID-19. In: Ríos Garcés R, Lledó G, Araujo O, editors. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Diagnóstico y tratamiento*. 6th ed. España: Panamericana; 2020. p. 2-4.
12. Cañete Villafranca R, Noda Albelo AL, Ferreira Moreno V, Brito Pérez K, García Herrera AL. SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. *Revista Médica Electrónica*[Internet]. 2020; 42(3). Available from: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3844/4854>.
13. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. United States: NIH; 2021 [updated 2022; cited 2022 2 en ]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
14. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, al. e. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020; 69. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf>.
15. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*[Internet]. 2020; 69(15):458-64.

16. Bedoya-Sommerkamp M, Medina-Ranilla J, Chau-Rodríguez V, Li-Soldevilla R, Vera-Albújar Á, García PJ. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. *Rev perú med exp salud publica*[Internet]. 2021; 38(3):442-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.383.8734>.
17. OMS Cdedl. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, de 25 de enero de 2021. In: *Salud OMDl*, editor. 2021. p. 18-21.
18. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. . *Clin Chim Acta*[Internet]. 2020; 505:172–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.009>.
19. Manejo de COVID-19 Agosto de 2021: Sanford; 2021 [
20. Berdasquera Corcho. D, Cruz Martínez. G, C.L SL. La vacunación. Antecedentes históricos en el mundo. *Rev Cubana Med Gen Integr*[Internet]. 2000[cited 6 jun 2022]; 4(16):375-8. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252000000400012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000400012&lng=es).
21. Organización Panamericana de la Salud. Introducción de la vacuna contra la COVID-19:Orientaciones para determinar los grupos prioritarios y elaborar la microplanificación [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2021 [updated 2022; cited 2022 16 dic]. 18 de enero del 2021:[1-2]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53250>.
22. Toledo-Romani ME, García-Carmenate M, Verdecia-Sánchez L, Pérez-Rodríguez S, Rodríguez-González M, Valenzuela-Silva C, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 heterologous scheme with SOBERANA 02 and SOBERANA Plus vaccines: Phase IIb clinical trial in adults. *Med*[Internet]. 2022; 3(11):760-73.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.08.001>.
23. Larsen J. Cuba desarrolla cuatro vacunas contra el COVID-19 Noticias ONU Mirada global Historias humanas12 Febrero 2021 [Available from: <https://news.un.org/es/story/2021/02/1487992>.
24. Vicente Vérez Bencomo YVB, Tammy Boggiano Ayo, Eduardo Ojito Magaz, Daniel García Rivera, Darielys Santana Mederos, et al. Desarrollo, escalado y producción de las vacunas SOBERANAS. [Internet]. 2021.
25. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19 Orientaciones evolutivas [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 [updated 2023; cited 2023 15 ene ]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629>.
26. Guana ME BJ. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 [en línea]. [Internet]. [cited Feb,5, 2023]. Available from: <http://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/04/Si%CC%81ndrome.RITAC.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf>.
27. Salud OMDl. Clinical management of COVID-19 Living guideline [Internet]. Ginebra: WHO; 2023 [updated 2023; cited 2023 2 feb]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665340629>.
28. Washington State Department of Health. COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths by Vaccination Status [Internet]. Washington: PHAB; 2022 [updated 2023; cited 2023 12 jun]. Available from: <https://doh.wa.gov/emergencies/covid-19/data-dashboard>.
29. Toledo-Romani ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González M, et al. Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *The Lancet Regional Health – Americas*[Internet]. 2023; 18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>.

30. Vandenbroucke JP, Von Elm E, G. Altman D, Gotzsche P, Mulrow C, Pocock S, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. . Gac Sanit [Internet]. 2009[cited 2 ag 2022]; 23(2):158.e1–e28. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112009000200015&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112009000200015&lng=es).
31. Haro Pérez A, Benito López V, Jiménez Rodríguez M, García Yu I, Martín Monteagudo S. Impacto de la vacunación frente a la COVID-19 sobre la hospitalización en un hospital de tercer nivel. Rev Esp Salud Publica[Internet]. 2022[cited 7 oct 2022]; 96(1):e1-e9. Available from: <https://medes.com/publication/168380>.
32. Ramirez Cortes. J. Comparacion de la gravedad de la enfermedad en pacientes vacunados y no vacunados para covid 19 mayores de 60 años atendidos en modulo respiratorio de la unidad de medicina familiar no. 47, san luis potosí [Tesis de Especialidad]. México: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2022.[cited 6 ag 2022]. Available from: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/7585>.
33. Haro Pérez AM BLV, Jiménez Rodríguez M, García Yu IA-L, Martín Monteagudo S., e202202022. df. Impacto de la vacunación frente a la COVID-19 sobre la hospitalización en un hospital de tercer nivel. . Revista espanola de salud publica[Internet]. 2022; 96:1-9. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243701>.
34. Venero-Fernández SJ, Más Gómez M, Cuellar Luna L, de Armas Águila Y, Suárez Medina R, Pérez González DR, et al. Características epidemiológicas de la COVID-19 en La Habana, epicentro de Cuba. Rev cuba hig epidemiol[Internet]. 2021[cited 6 jul 2022]; 58:e1025. Available from: <https://reepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1025/1060>.
35. Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario demográfico de Cuba. 2016 [Internet]. La Habana: ONEI; 2017 [cited 2022 12 ag ]. Available from: <http://www.onei.gob.cu/node/13608>.
36. Zabala Arguelles MdC. Los estudios de las desigualdades por color de la piel en Cuba: 2008-2018. Revista Estudios del Desarrollo Social: Cuba y América Latina[Internet]. 2021; 9. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-01322021000100015&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-01322021000100015&nrm=iso).
37. Argüelles MdCZ. Desigualdades por color de la piel e interseccionalidad. [Internet].
38. Ministerio de Salud Pública. Actualización de la estrategia para el desarrollo de las vacunas cubanas [Internet]. Cuba: MINSAP; 2021 [updated 31 oct 2021; cited 2022 18 jul]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjs-bCjioP5AhXDRTABHWylAb4QFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fsalud.msp.gob.cu%2Factualizacion-de-la-vacunacion-en-el-marco-de-los-estudios-de-los-candidatos-vacunales-cubanos-y-la-intervencion-sanitaria%2F&usg=AOvVaw3KI8ioRSYnn2gJjeCvLrc9>.
39. Kaur U, Bala S, Ojha B, Jaiswal S, Kansal S, Chakrabarti SS. Occurrence of COVID - 19 in priority groups receiving ChAdOx1 nCoV - 19 coronavirus vaccine (recombinant): A preliminary analysis from north India. Journal of Medical Virology[Internet]. 2021; 94(1):407-12.
40. Vassallo. M CN, Lotte. L, Manni. S, Sindt. A, Bertrand. P.M, Durant. J. Prevalence and Main Clinical Characteristics of Fully Vaccinated Patients Admitted to Hospital for Delta Variant COVID-19. Frontiers in Medicine [Internet]. 9:1-6. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org).
41. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2020 [Internet]. La Habana: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud; 2021 [cited 2022 11 jul]. Available from: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%3b1ol-2020-Definitivo.pdf>.

42. Lee JE, Hwang M, Kim YH, Chung MJ, Sim BH, Chae KJ, et al. Imaging and Clinical Features of COVID-19 Breakthrough Infections: A Multicenter Study. *Radiology*[Internet]. 2022; 303(3):682-92. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.213072>.
43. Danaché C EC, Hénaff L, Amour S, Kuczewski E, Gustin M-P, et al. Baseline clinical features of COVID-19 patients, delay of hospital admission and clinical outcome: A complex relationship. *PLoS ONE*[Internet]. 2022; 1(17). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone0261428>.
44. Investigación AyDG. Vacunas COVID-19: ¿Necesitamos una dosis de refuerzo en este momento? [Internet]. Barcelona: ISGlobal; 2021 [updated 2022; cited 2022 23 non]. Available from: <https://www.isglobal.org/-/vacunas-covid-19-necesitamos-una-dosis-de-refuerzo-en-este-momento->.
45. Fowlkes AG, M.; Groover, K.; Thiese, M.S.; Tyner, H.; Ellingson, K. . Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021; (70):2–4.
46. Lamacchia G, Mazzone A, Spinicci M, Vanni A, Salvati L, Peruzzi B, et al. Clinical and Immunological Features of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections in Vaccinated Individuals Requiring Hospitalization. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022; 42(7):1379-91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01325-2>.
47. Verma. A, Kumar.I, Singh. PK, Ansari. MS, Singh. HA, Sonkar. S, et al. Initial comparative analysis of pulmonary involvement on HRCT between vaccinated and non-vaccinated subjects of COVID-19. *Eur Radiol*[Internet]. 2022; 32(6):4275–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08475-8>.
48. Korishettar. G CP, Tulimilli. S.V, Dallavalasa. S, Byrappa. S.H, Madhunapantula. S.V, Veeranna. R:P. Assessment of Clinical Profile and Treatment Outcome in Vaccinated and Unvaccinated SARS-CoV-2 Infected Patients. *Vaccines* 2022[Internet]. 10(1125):1-14. Available from: <https://www.mdpi.com/journal/vaccines>.
49. Lamacchia. G MA, Spinicci. M, Vanni. A, Salvati. L, Peruzzi. B, Bencini. S, Capone. M, Carnasciali. A, Farahvachi. P, Rocca. A, Tekle Kiro. S, Graziani. L, Zammarchi. L, Mencarini. J, Colao. MG, Caporale. R, Liotta. F, Cosmi. L, Rossolini. GM, Bartoloni.A, Maggi. L, Annunziato. F. Clinical and Immunological Features of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections in Vaccinated Individuals Requiring Hospitalization. *Journal of Clinical Immunology*[Internet]. 2022.
50. Thathai A, Gahlot R, Gahlot NK, Bapat R, Singh MM, Prakash P, et al. Study of COVID-19 Infection, its Severity and Outcome in COVID-19 Vaccinated People at Tertiary Health Care Center, North West Rajasthan. *J Assoc Physicians India*[Internet]. 2021; 9(69):11-2.

## Anexo

### Hoja de vaciamiento de los datos

Características generales:						
Edad:	Género: f __ m __		Color de la piel: blanca __ negra__ mestiza __			
Carné de identidad:	HC:	Ocupación:	Escolaridad	Peso:	IMC	Talla:
Si	Antecedentes de comorbilidad (realiza tratamiento regular):					
No						
Hábitos tóxicos	Si: (En este caso especifique)		No:			
FIS	Síntomas:			Fin de los síntomas:		
Fecha de ingreso:	Fecha de egreso:		Estadía hospitalaria:			
Clasificación según severidad de los síntomas en el ingreso						
Asintomático	Sintomático leve	Sintomático moderado	Grave	Crítico		
Estratificación de riesgo	Alto		Bajo		SO <sub>2</sub> (1)	
					SO <sub>2</sub> (2)	
Progresión clínica			Diagnóstico molecular			
			PCR (inicial) Fecha:		Resultado: ( )	
			PCR (final) Fecha:		Resultado: ( )	
Reclasificación clínica (síntomas y signos):						

### Laboratorio clínico

Complementarios	Chequeo 1	Chequeo 2	Chequeo 3
Leucocitos			
Cont. absoluto de linfocitos			
Cont. absoluto de granulocitos			
IN/L			
VPM			
Eritrosedimentación			
TGP			
TGO			
LDH			
Prot. C reactiva			
Ferritina			
Glucemia			
Creatinina			
Urea			
Ácido úrico			
Dímero-D			
Gasometría			
<b>EKG</b>			

<b>Imagenología</b>
Lesiones inflamatorias pulmonares en la radiografía del tórax
<b>Rx inicial:</b>
<b>Rx evolutivo:</b>

<b>Relacionados con la vacunación con SOBERANA 02</b>		
Vacunado	si: (Especificar la fecha de última dosis y número de dosis aplicada).	no:
Tiempo transcurrido desde la última vacunación, hasta la fecha de inicio de los síntomas o realización de PCR:		

<b>Necesidad de ingreso en UCI</b>			<b>Necesidad de VMA</b>		
si:	no:	tiempo en UCI:	si:	no:	tiempo de VMA:
<b>Necesidad de Oxígeno</b>		Si	no		
<b>Tratamiento para SARS-CoV-2</b>	<b>No. de dosis</b>	<b>Uso de ATM</b>		<b>No. de dosis</b>	
Nasalferon					
Interferon					
Heberferon					
Favipiravir					
Remdesivir					
Esteroides					
<b>Profilaxis de la ETE</b>	Si	No	<b>Tto.</b>	<b>No de dosis</b>	
<b>Aislamiento microbiológico</b>	Si	No	<b>sitio de aislamiento</b>	<b>germen</b>	

Observaciones:
----------------