

Vacunación BCG durante la pandemia en México: protección en casos graves y fatales de COVID-19 en trabajadores sanitarios y personas allegadas

Sánchez Barragán, Baldomero¹ Lavin Sánchez, Dayana G.¹
 Martínez Torres, Maritza² Ramírez Roque, Karla Y.¹
 Córdova Hernández, Juan A.¹ Martínez Gutiérrez, Erick¹
 Dzúl Rosado, Karla R.³

BCG vaccination in México pandemic: serious, fatal cases of COVID-19 in health workers, and loved ones

Fecha de aceptación: marzo 2024

Resumen

ANTECEDENTES. La vacunación con BCG se ha asociado a una posible protección heteróloga contra casos graves y fatales por diversos gérmenes, incluido SARS-CoV-2, vía inmunidad entrenada. Nuestro propósito es determinar esta posible protección.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio cuasiexperimental en personal sanitario, así como en sus familiares y allegados. La población final de estudio incluyó a 739 personas de 20 a 85 años de edad, con promedio de 52 años; 177 de éstas con aplicación de BCG durante la pandemia (grupo 1), y 562 sin BCG (grupo 2), ambos con 2.02 promedio de condiciones de gravedad-fatalidad para COVID-19, con igualdad de riesgos, en los primeros siete meses de pandemia en México. El seguimiento se concluyó el 23 de noviembre de 2020. El análisis de variables se realizó con medidas de riesgo relativo: TDI por 10 mil SPS, RDI, RR y significancia de χ^2_{M-H} 95-99%, IC 95%.

RESULTADOS. De 20 a 59 años, TDI de casos graves y fatales de COVID-19 fue de 5.36 y 17.39 ($\chi^2 p < 0.01$, IC $p < 0.05$), grupos 1 y 2, respectivamente. De 60 a 85 años, la TDI fue 20.33 y 23.67 ($\chi^2 p < 0.01$, IC $p > 0.05$) grupos 1 y 2, respectivamente. La TDI global fue 10.09 y 19.41 ($\chi^2 p < 0.01$, IC $p < 0.05$) grupos 1 y 2, respectivamente.

CONCLUSIONES. La vacunación con BCG durante pandemia tiene alta probabilidad de disminuir el riesgo de gravedad y fatalidad por COVID-19, aun cuando se compartan comorbilidades de mal pronóstico, sugiere una posible protección.

Palabras clave: vacuna BCG, gravedad, fatalidad, COVID-19.

Abstract

BACKGROUND. The vaccination with BCG has been related with a possible heterology against serious and fatal cases for different germs, included SARS-CoV-2, through input immunity. Our proposition was determined this possible protection.

MATERIALS AND METHODS. Quasi-experimental study, in health employers, relatives and people related, final population 739 people between 20-85 years old, average 52 years old; 177 with application of BCG in pandemic (group 1) and 562 without BCG (group 2), both with 2.02 average serious-fatal conditions for COVID-19, with same risks; in first seven months of pandemic in Mexico. Concluding follow-up November 23, 2020. Analysis of variables, it was made with risk-relative measurement: TDI for ten thousand SPS, RDI, RR and significance: χ^2_{M-H} 95-99%, IC 95%.

RESULTS. Between 20-59 years old, TDI of serious, fatal cases of COVID-19 is 5.36 and 17.39 ($\chi^2 p < 0.01$, IC $p < 0.05$) group 1, group 2 respectively. Between 60-85 years old TDI was 20.33 and 23.67 ($\chi^2 p < 0.01$, IC $p > 0.05$) group 1, group 2 respectively. Global TDI was 10.09 and 19.41 ($\chi^2 p < 0.01$, IC $p < 0.05$) group 1, group 2 respectively.

CONCLUSIONS. BCG vaccination in a pandemic has a high probability of reducing the risk of severity and fatality from COVID-19. However, they share comorbidities with a poor prognosis, suggesting possible protection.

Keywords: vaccine BCG, serious, fatality, COVID-19.

¹ División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

² Servicio de Pediatría, Hospital Regional Pemex Villahermosa

³ Facultad de Medicina, Facultad de Química y Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida

Correspondencia: Dr. Baldomero Sánchez Barragán
 Paseo Villahermosa 701-42, Fraccionamiento Plaza Villahermosa,
 C.P. 86179, Villahermosa Centro, Tabasco, México.
 Dirección electrónica: baldo.bsb@gmail.com

Introducción

En la vida moderna, el maltrato a nuestro sistema inmunitario con dietas inflamatorias genera inflamación sistémica crónica, ésta abre las puertas a múltiples enfermedades cronicodegenerativas, como la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad autoinmunitaria, cáncer, diversos trastornos neurológicos como demencia, muerte prematura, entre otras.¹ Estas dietas y estilos de vida occidentales son los causantes de dichas enfermedades inflamatorias mejor conocidas como enfermedades de la civilización.^{2,3}

Algunos autores consideran el sistema inmunitario como el séptimo sentido en virtud de la intrincada relación de lo externo y nuestro cerebro para una defensa eficaz contra agresores.⁴ El síndrome metabólico, también llamado condición de grasa, es un trastorno metabólico e inmunológico^{1,3} con alta prevalencia en todo el mundo,⁵ tiene una estrecha relación con casos graves y fatales por enfermedad coronavirus 2019, por coronavirus tipo 2 del síndrome agudo respiratorio severo (COVID-19).^{5,6}

Las personas hospitalizadas por COVID-19 y ácido úrico elevado tienen 2.6 más probabilidades de terminar con ventilación asistida en terapia intensiva, o morir, en contraste con aquéllas con niveles no elevados.^{6,7} Este metabolito elevado constituye un criterio de síndrome metabólico.⁶ El COVID-19 es una enfermedad inflamatoria vascular con disfunción endotelial sistémica, también el ácido úrico elevado causa disfunción endotelial, por lo tanto, el desastre estaba anunciado a la llegada del virus del síndrome agudo respiratorio severo por coronavirus 2 (SARS-COV-2).⁶ Una de cada tres personas con diagnóstico de COVID-19 desarrolló alteraciones psiquiátricas o neurológicas a mitad de año,⁸ y aún no conocemos del todo las repercusiones en la salud a largo plazo en cuanto a neurodegeneración como Alzheimer, entre otras enfermedades.⁶ En México, 61.6% presentó secuelas luego del alta o un mes después de iniciada la enfermedad; 34% continuaban con ellas.⁹ Se ha observado una diversidad de manifestaciones posteriores al cuadro agudo de COVID-19, las cuales han recibido distintos nombres para lo mismo, y las comorbilidades potencian el riesgo; estas manifestaciones agregaron mayor carga de enfermedad a los servicios de salud.¹⁰

La obesidad se asocia fuertemente con COVID-19, desde la infección hasta la muerte, con más de 46% de riesgo de adquirir el virus, 113% requiere hospitalización, 74% ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI) y 48% riesgo de fallecer en contraste con los no obesos.^{6,11}

Desde los primeros brotes en Wuhan, China, las comorbilidades de enfermedades crónicas se asociaron a la gravedad y fatalidad de los casos, como la diabetes, la hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.¹²

En México, en las personas de 20 años y más de edad la prevalencia de sobrepeso y obesidad es de 72.4% en la población general, 75% en mujeres y 69.6% en hombres; hipertensión arterial 26.4 y 30.5% en mujeres y hombres, respectivamente; diabetes mellitus 15.8% en la población general.⁹ La alta prevalencia de enfermedades crónicas en México⁹ es una condición propicia de riesgo para que las infecciones por SARS-COV-2 evolucionaran a casos graves, críticos y fatales en los mexicanos.¹³

Múltiples estudios han señalado una disminución de riesgo de enfermar, incluso de morir, a causa de diversos agentes infecciosos con la vacunación con bacilos Calmette-Guérin (BCG) en la niñez,^{13,14} inclusive, la vacunación universal con BCG en edad pediátrica se asoció significativamente con menor mortalidad y morbilidad por COVID-19, con independencia del ingreso per cápita y grado de desarrollo de los países, lo cual sugiere una posible protección;¹³ incluso ralentiza la transmisión¹⁵ con efecto protector en trabajadores de la salud.¹⁶ Esta correlación positiva entre BCG y COVID-19 se informa en diversos estudios;^{17,18} aunque otros autores niegan dicha protección^{19,20} o mencionan que se requiere mayor información.²¹

Experimentalmente se mencionó que la BCG instruye a las células hematopoyéticas madres, confiriendo inmunidad innata entrenada con eficacia duradera de los macrófagos,^{22,23} es posible que esta inmunidad sea la que confiere protección de BCG contra COVID-19,^{24,25} de ahí la protección cruzada.¹³

En los primeros meses de pandemia, con un incremento de casos y muertes por todo el mundo, se hizo imperioso implementar medidas preventivas y terapéuticas con carácter de urgencia, aplicando conocimientos previos por analogía,^{13,16,22,23} en especial para el personal de la salud, que constituyeron la primera línea de respuesta y exposición reiterada.²⁶

Algunas investigaciones han demostrado que la BCG puede jugar un rol importante en el control de la pandemia por COVID-19, ya que confiere protección múltiple posible, más allá de micobacteriosis²⁷ como neumonía viral,¹⁴ virus de la fiebre amarilla,²³ malaria,²⁸ *Leishmania*,^{29,30} *Candida albicans*³¹ y virus de influenza;³² inclusive enfermedades autoinmunitarias y cáncer.²⁷

Por su seguridad y eficacia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tres cepas de BCG: danesa 1331, Tokio 172-1 y rusa-1.³³ Para principios de 2021 había 32 vacunas candidatas BCG contra COVID-19 en ensayos clínicos bajo investigación, dos en fase II, veinte en fase III y diez en fase IV; también se mencionaron vacunas derivadas de plantas.²⁷

Los linfocitos heterólogos pueden estimular las células de memoria de antígenos no blanco CD4⁺ y CD8⁺. En síntesis, la BCG desencadena una respuesta contra infecciones no micobacterianas mediada por linfocitos heterólogos Th1/Th17,³⁴ el entrenamiento celular inmune y no inmune conduce a inmunidad innata local eficiente, eliminando el virus antes de que cause la enfermedad o se transmita a otras personas.²⁷ La BCG es la vacuna mejor estudiada en humanos que induce inmunidad entrenada.³⁵

La población con un sistema inmunitario frágil tiene mayor probabilidad de desarrollar inflamación sistémica, disfunción orgánica múltiple y replicación viral diseminada, volviéndose altamente contagiosas; mientras que en pacientes con historia previa de vacunación con BCG, su sistema inmunitario local es más sólido ante SARS-COV-2,^{27,36} además podría disminuir la gravedad de COVID-19, así como la carga de diversas patologías infecciosas incluyendo el punto central, la tuberculosis,³⁶ menos hospitalización por SARS-COV-2³⁷ y una posible menor mortalidad;³⁸ sin embargo, en inmunodeprimidos podría conllevar a casos graves.³⁶ Las variantes de este virus también influyen en el efecto positivo o negativo con los antecedentes de BCG.³⁹

Han aumentado las evidencias del refuerzo con BCG u otras estructuras microbianas contra COVID-19 vía inmunidad entrenada,³⁶ en este sentido, entre las 32 vacunas candidatas se mencionó un ensayo clínico fase III en un hospital universitario de Monterrey, México.^{27,40} Existen evidencias de que vacunar a los ancianos con BCG les confiere protección contra infecciones respiratorias.⁴¹ Con el presente estudio, nuestro propósito es determinar la posible protección contra casos graves y fatales por COVID-19, mediante vacunación con bacilos Calmette-Guérin (BCG) al personal sanitario y personas allegadas a éste con riesgos en los primeros siete meses de iniciada la pandemia en México.

Material y métodos

Se trata de un estudio cuasiexperimental iniciado con 786 personas de 20 a 85 años de edad y uno o más factores de riesgo para casos graves y fatales por COVID-19⁴² (cuadro 1) con población final de 739 personas con edad promedio de 52 años (cuadro 2); 177 con aplicación de BCG en pandemia y 562 sin BCG, ambos con 2.02 promedio de factores de riesgo, en personal sanitario, familiares y personas de su círculo cercano, de la Escuela de Medicina División Académica Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (EM-DACS-UJAT), y algunas unidades de salud del sureste mexicano (Tabasco, Veracruz, Chiapas, Campeche, Yucatán y Quintana Roo) y Jalisco en los primeros siete meses de pandemia por COVID-19 en México.

Todas las personas que ingresaron al estudio tuvieron relación estrecha con profesores o estudiantes de la referida Escuela de Medicina, porque constituían parte de ella o porque era familiar o persona de su círculo cercano.

A raíz de que cinco profesores de la Academia de Médico Cirujano, de dicha escuela, y cuatro médicos y dos enfermeras del Hospital Regional Pemex de Villahermosa, Tabasco, se aplicaron la vacuna BCG en dosis pediátrica de 0.1 ml^{43,44} por iniciativa propia y bajo su propio riesgo, como efecto de bola de nieve el personal sanitario se la aplicó y la recomendó a sus familiares y personas de su círculo cercano. Ante estos acontecimientos, decidimos elaborar un proyecto de investigación que fue evaluado y aprobado por la Comisión Institucional de Ética en Investigación (CIEI), dictamen ético folio UJAT-CIEI-2023-185 (el consentimiento informado en un formato similar al del Comité de Ética, División de Investigación, de la Facultad de Medicina de la UNAM y carta de aviso de protección personal de datos, se elaboró de conformidad con los artículos 15 y 16 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares). Siguiendo el protocolo del proyecto aprobado se integraron dos grupos: uno recibiría la vacuna BCG (grupo 1) y el otro fungiría como control (grupo 2), sin aplicación de producto alguno. La integración de estos grupos no fue aleatorizada, se programaron en bloques de ocho a nueve personas en el lugar de inmunización, debían ir acompañadas o proporcionarnos el contacto de dos a tres familiares o personas de su círculo cercano, del mismo sexo y quinquenio etario, e igual factores de riesgo para casos graves y fatales de COVID-19⁴² que desearan participar como grupo control (cuadros 1 y 2). El ingreso per cápita de ambos grupos fue similar. A las personas del grupo 2, nuestro equipo

decidió no aplicar el placebo en virtud de que hay suficientes evidencias de la posible protección de BCG para otras infecciones no blanco;^{13,14,16,22,23,27-32} y el placebo les podría dar una falsa seguridad de protección con la consecuente sobreexposición, por ello lo consideramos no ético. Por lo tanto, el grupo 2 fungió como testigo.

La vacunación se llevó a cabo en una clínica pediátrica en Villahermosa, Tabasco, siguiendo toda la normatividad del manual de vacunación de México,^{43,44} se aplicó la cepa Tokio 172 (Tuvax) preparada por el laboratorio japonés de BCG, en Japón, misma que estaba administrando el sector salud mexicano como parte del programa universal de vacunación pediátrica.⁴⁵ La vacunación con BCG lleva más de medio siglo aplicándose en México.^{43,45}

La aplicación del biológico la realizó una médica especialista en pediatría y dos enfermeras especialistas en salud pública, con más de 25 años de experiencia en inmunizaciones en el sector salud público de nuestro país, previa verificación que era indicada por personal sanitario. Se hizo historia clínica epidemiológica con enfoque de riesgo diseñada exprofeso, la cual contemplaba variables demográficas, somatometría, comorbilidades, manifestaciones evolutivas de vacunación y evolución clínica de casos de COVID-19. Todos los integrantes de ambos grupos firmaron consentimiento informado de participación en el estudio. Además, a quienes se les aplicó BCG les fue otorgada constancia en receta firmada por la pediatra participante.

En la elaboración de la historia clínica también participó un epidemiólogo clínico con especialidad en infectología tropical y doctorado en enfermedades infecciosas, un médico de servicio social y una médica de Medicina Interna, los cuales también participaron en el seguimiento. La atención médica de los casos la proporcionó el sector salud público o privado, mismos que establecieron el diagnóstico, clasificación del tipo de caso y notificación. Nosotros obtuvimos la información mediante entrevista presencial o remota del paciente o su familiar en caso de fallecimiento, verificando además que la clasificación sobre el tipo de caso cumpliera con los criterios establecidos.⁴² El seguimiento de las personas participantes se realizó mediante entrevista presencial o remota cada una o dos semanas hasta el término del estudio o desenlace del caso.

Los criterios de inclusión para ambos grupos (vacunados y no vacunados con BCG) fueron: edad de 20 a 85 años, deseo de participar en el estudio, ser personal sanitario o familiares y personas de su círculo cercano, formar parte de la Escuela de Medicina DACS-UJAT, personal sanitario de unidades de salud del sureste y Jalisco que fueran familiares de profesores, estudiantes o amigos de la referida escuela, tener uno o más factores de riesgo para casos graves (incluyendo casos críticos, extremo de gravedad sin llegar a la fatalidad) y fatales de COVID-19,^{42,46} no embarazo, no inmunodepresión grave, no infección por virus de la inmunodeficiencia (VIH), cáncer remitido, no enfermedad aguda y contar con algún medio de comunicación a distancia como teléfono con WhatsApp o correo electrónico. Además, confirmación diagnóstica de caso COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) realizada en los laboratorios estatales de salud pública o privados que contaran con el aval del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas (INDRE) de la Secretaría de Salud de México.⁴⁶

En los criterios de exclusión para ambos grupos se consideró: edad menor de 20 o mayor de 85 años, embarazo, no tener factores de riesgo para casos graves y fatales de COVID-19, inmunodepresión grave, manejo con inmunosupresores o antineoplásicos, enfermedad de la colágena, cáncer no remitido, infección por VIH y desnutrición de moderada a severa.

En cuanto a los criterios de eliminación para el grupo 1: desarrollo de COVID-19 dentro de las dos primeras semanas de administración de BCG.

Los criterios de eliminación para los dos grupos fueron: deseo de no continuar en el estudio o pérdida de contacto antes de aportar cuatro semanas de seguimiento.

La aplicación de BCG se hizo del 16 de abril al 15 de septiembre de 2020 (cuadro 1) y el seguimiento concluyó el 23 de noviembre de ese año (cuadro 2), previo al inicio de vacunación específica contra SARS-CoV-2, anunciada en noviembre e iniciada el 24 de diciembre de 2020.^{43,47}

En el seguimiento, además del personal señalado, participaron estudiantes de séptimo y octavo semestres de Medicina de la escuela mencionada, previa capacitación y bajo la supervisión del epidemiólogo clínico señalado. Las evaluaciones de seguimiento se efectuaron semanalmente el primer mes, los vacunados tenían que enviar fotos del sitio de aplicación a su evaluador, quien hacía contacto con ellos; posterior a esta fecha para ambos grupos, las evaluaciones de seguimiento fueron cada 15 días hasta concluir; el grupo correspondiente enviaba fotos hasta completar las 12 semanas de vacunación.

Cada evaluador registraba en la historia clínica la evolución de la vacuna, y para ambos grupos si desarrollaba COVID-19, tipo de caso, gravedad y fatalidad,^{42,46} manejo y su seguimiento hasta su desenlace final (resolución del cuadro agudo o muerte), o conclusión del periodo de observación; se registró el tiempo de seguimiento aportado en semanas de siete días cada una.

Cuadro 1.

Personas de 20 a 85 de edad con uno o más factores de riesgo para desarrollar casos graves y fatales de COVID-19 que ingresaron al estudio

Grupo 1: vacunación BCG en pandemia	N	Grupo 2 o control: sin vacunación BCG en pandemia, tres por cada persona vacunada	Total de personas: grupo 1 + grupo 2
Ingresaron	201	585	786
Eliminados	24	23	47

Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clínico-epidemiológicas de seguimiento. Nota: inicio de vacunación BCG: 16 de abril de 2020; término de la vacunación BCG: 15 de septiembre de 2020.

Cuadro 2.

Personas que concluyeron el seguimiento

Término del seguimiento: 23 de noviembre de 2020					
Cumplieron criterios de seguimiento	177	562	739		
Edad y sexo	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Ambos sexos
20-59 años	65	56	206	169	496
60-85 años	30	26	114	73	243
Ambos grupos etarios	95 (53.7%)	82 (46.3%)	320 (56.9%)	242 (43.1%)	739
Factores de riesgo promedio	2.02	2.02	2.02	2.02	2.02

Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clínico-epidemiológicas de seguimiento.

El grupo 2, o control, se compuso por los familiares, amigos o personas del círculo cercano del vacunado cuya entidad federativa tuviera igual semáforo epidemiológico,⁴⁸ cabe señalar que algunos de ellos terminaron en el grupo de vacunados, dependiendo de la disponibilidad de la vacuna que se vio rebasada por la demanda, con cero tasas de no respuesta.

Se efectuó pareo por grupo de edad (20 a 59 y 60 a 85 años), sexo y comorbilidades de vacunados vs. no vacunados en cuanto a la gravedad del caso: sintomático no grave, grave a fatal de acuerdo con los lineamientos emitidos por la Secretaría de Salud de México^{42,46} y nivel de exposición considerando de mayor exposición al personal sanitario activo.⁴⁷

Del grupo 1 al final se vacunó a 95 (53.7%) mujeres y 82 (46.3%) hombres con edad de 20 a 59 y 60 a 85 años, respectivamente, 177 en total; con 20.34% de personal sanitario (cuadro 2).

El grupo 2 final de no vacunados (control): 320 (56.9%) mujeres y 242 (43.1%) hombres, con edad de 20 a 59 y 60 a 85 años, respectivamente, 562 en total; con 7.47% de personal sanitario (cuadro 2).

La población final de ambos grupos quedó constituida por 739 personas 415 (56%) mujeres y 324 (44%) hombres (cuadro 2).

Definición de variables

Círculo cercano: compañeros de trabajo o amistades con contacto presencial y/o vía remota del personal sanitario. Definición del tipo de caso: sintomáticos no graves (sin cuadro de insuficiencia de algún órgano o sistema y que no pusiera en peligro la vida), graves (aquel que requiriera hospitalización o enfermedad respiratoria aguda grave, como desaturación de oxígeno, o bien con insuficiencia de órgano o sistema con peligro para la vida), críticos (paciente con intubación para ventilación asistida) y fatales (toda muerte por COVID-19 señalada en el certificado de defunción). Estos criterios se tomaron de datos abiertos de bases históricas, del Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, de la Secretaría de Salud de México.^{42,46}

La información de las historias clínicas con seguimiento se capturó en una base de datos Excel, el análisis estadístico de variables se realizó con medidas de tasas de densidad de incidencia (TDI), riesgo relativo (RR), razón de densidad de incidencia (RDI), χ^2 de Mantel-Haenszel (χ^2_{MH}), con nivel de confianza de 95-99% e intervalo de confianza (IC) de 95% para diferencia de tasas por estar elaboradas con menos de 100 casos.⁴⁹ Se designó tasa 1 (t_1) a la del grupo 1

y tasa 2 (t_2) a la del grupo 2. La contrastación de tasa de estudio (t_0) ajustada por grupo de edad, con tasa nacional (t_n) de COVID-19 para 2020 en México⁵⁰ se realizó con χ^2_{MH} e IC de razón de tasas por estar hechas con más de 100 casos,⁴⁹ con 99% de confianza.

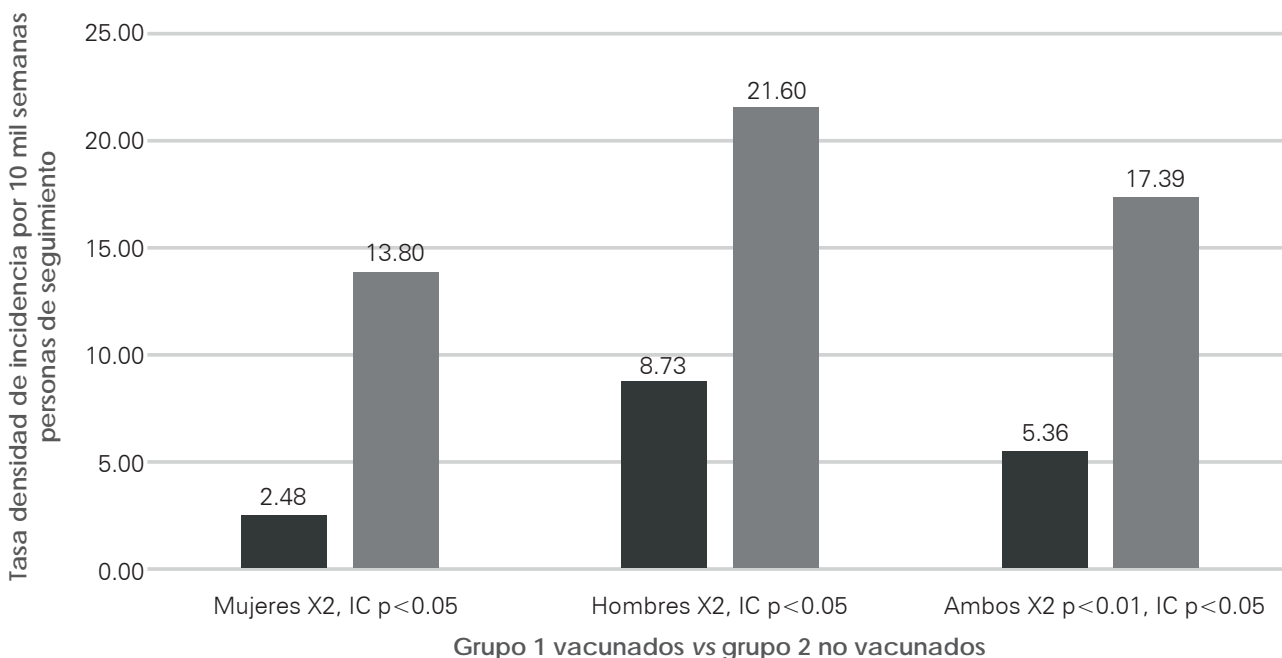
Resultados

Los efectos indeseables por la aplicación de BCG fue de 2/177 (1.13%), una consistió en absceso frío en el sitio de la aplicación en una mujer de 54 años y la otra fue adenitis axilar satélite en un hombre de 34 años, que se resolvieron de manera espontánea en uno y tres meses, respectivamente; el resto de efectos fueron los habituales considerados normales, como dolor ligero, nódulo y ulceración con cicatrización posterior, entre otros.^{43,44} En nuestro estudio un hombre de 68 años de edad no desarrolló cicatriz por aplicación de BCG en pandemia.

En la población de 20 a 59 años, la tasa de densidad de incidencia (TDI) de casos graves y fatales de COVID-19 fue de 2.48 y 8.73, en contraste con 13.90 y 21.60 por cada 10 mil semanas personas de seguimiento en mujeres y hombres del grupo 1 y el grupo 2, respectivamente (χ^2_{MH} , IC p < 0.05), y para ambos sexos (χ^2_{MH} p < 0.01, IC p < 0.05) (gráfica 1).

Gráfica 1.

Tasa de densidad de incidencia de casos graves y fatales de COVID-19 en vacunados y no vacunados con BCG durante la pandemia, por sexo y ambos sexos, de 20 a 59 años de edad, total 739 personas



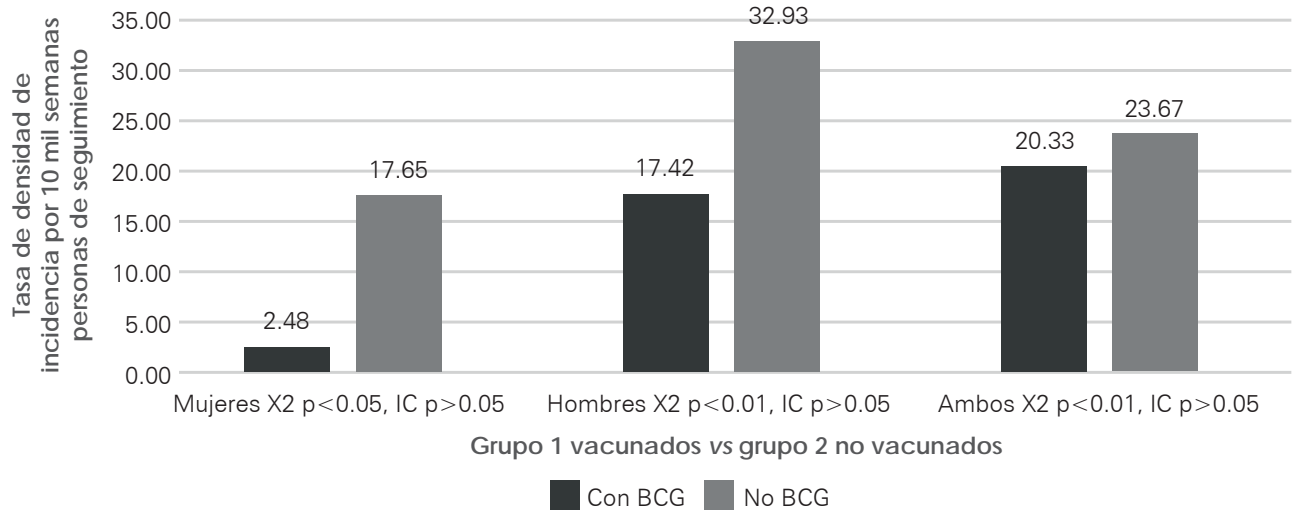
Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clínico-epidemiológicas de seguimiento.

En cuanto a similitud en la población de 60 a 85 años, la TDI de casos graves y fatales de COVID-19 fue de 2.48 y 17.42, vs. 17.65 y 32.93 por 10 mil semanas personas de seguimiento,

en mujeres y hombres del grupo 1 y grupo 2, respectivamente (χ^2 p < 0.05, IC pc > 0.05), y para ambos sexos (χ^2_{MH} p < 0.01, IC p > 0.05) (gráfica 2).

Gráfica 2.

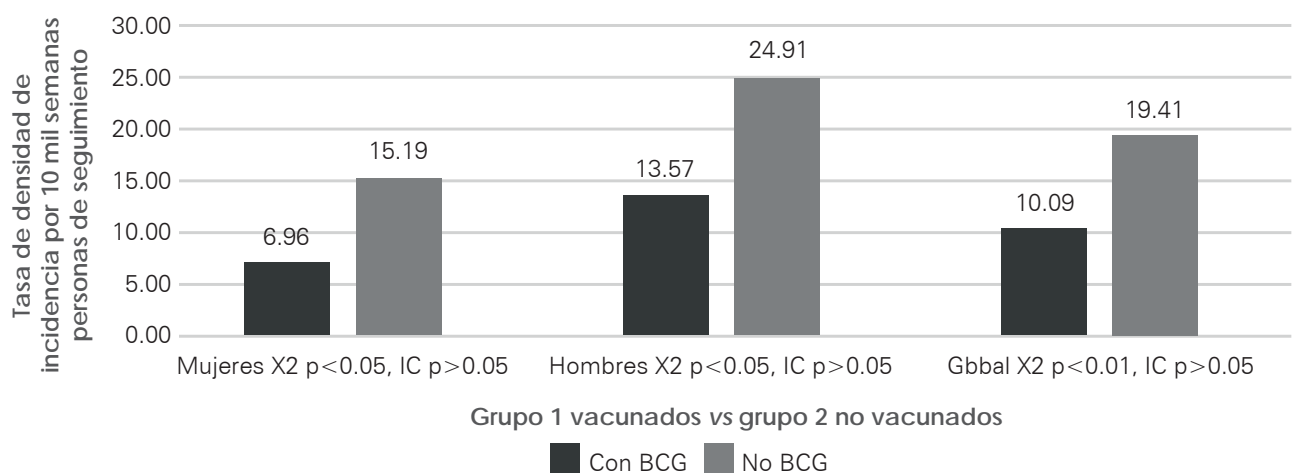
Tasa de densidad de incidencia de casos graves y fatales de COVID-19 en vacunados y no vacunados con BCG durante la pandemia, por sexo y ambos sexos, de 60 a 85 años de edad, total 739 personas



Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clinico-epidemiológicas de seguimiento.

Gráfica 3.

Tasa de densidad de incidencia de casos graves y fatales de COVID-19 en vacunados y no vacunados con BCG durante la pandemia, por sexo y ambos sexos, de 20 a 85 años de edad, total 739 personas



Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clinico-epidemiológicas de seguimiento.

De forma global de 20 a 85 años, la TDI de casos graves y fatales de COVID-19 fue de 10.09 y 19.41 por 10 mil semanas personas de seguimiento en el grupo 1 y en el grupo 2 (χ^2 MH p < 0.01, IC p < 0.05), respectivamente (gráfica 3).

La ausencia de cicatriz de BCG por vacunación en la niñez (ACBCGN) fue de 13/52 (25%) contra 2/52 (4%), con riesgo relativo (RR) de 1.98 (χ^2 MH p < 0.01, IC > 0.05) y 34/90 (38%) contra 4/63 (6%) RR 1.84 (χ^2 MH p < 0.01, IC p < 0.05) de casos graves y fatales, y casos no graves de 20 a 59 y 20 a 85 años de edad, respectivamente, en las 739 personas. Mientras que la conjunción de comorbilidades con asociación para casos graves y fatales de COVID-19 fue hipertensión arterial

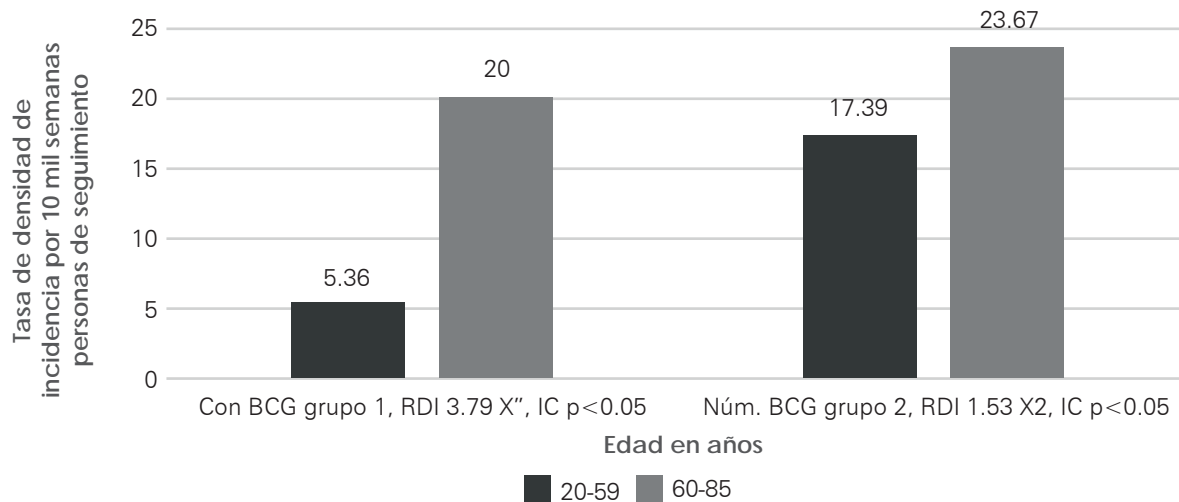
sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM) y enfermedad cardiovascular (ECV), con RR de 2.44 (χ^2 MH p < 0.01, IC p < 0.05) y 2.28 (χ^2 MH p < 0.01, IC p < 0.05) para el grupo de población de 20 a 59 años y de 60 a 85 años, respectivamente.

La edad se asoció con casos graves y fatales de COVID-19 con RDI 3.79 (χ^2 MH p < 0.01, IC p < 0.05) en el grupo 1, y 1.53 (χ^2 MH p < 0.01, IC p < 0.05) en el grupo 2 (gráfica 4).

Por niveles o categorías de exposición, la TDI de COVID-19 agudo en todas sus formas clínicas fue de 49.43 y 44.90 por 10 mil semanas personas de seguimiento en el personal sanitario y sus familiares (χ^2 p < 0.01, IC p < 0.05), respectivamente (gráfica 5).

Gráfica 4.

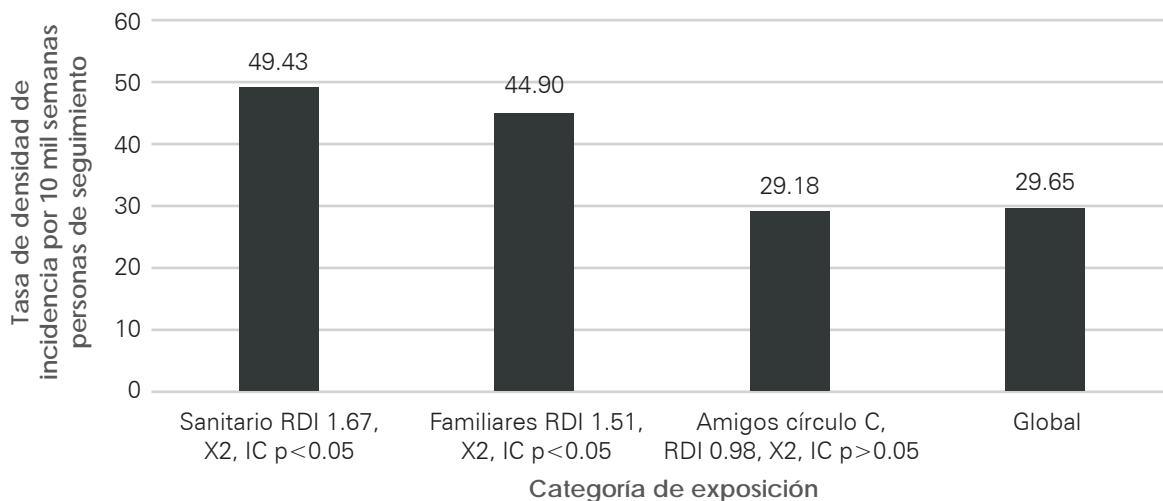
Tasa de densidad de incidencia de casos graves y fatales de COVID-19 en vacunados y no vacunados con BCG durante la pandemia, por grupo etario en ambos sexos, total 739 personas



Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clínico-epidemiológicas de seguimiento.

Gráfica 5.

Tasa de densidad de incidencia de COVID-19 agudo en todas sus formas clínicas por niveles de exposición, total 739 personas



Fuente: elaboración propia con información de la base de datos de las historias clínico-epidemiológicas de seguimiento.

El desenlace evolutivo de las 739 personas concluyó con 26 y 127 casos de COVID-19 en vacunados y no vacunados en pandemia con BCG, 15 y 48 no graves, 11 y 79 graves y fatales, respectivamente; dos fallecidos del grupo 1 vs. 13 del grupo 2. La tasa incidencia ajustada de estudio t_e fue de 20 829.08, en contraste con la tasa de incidencia nacional t_n de 670.45 por 100 mil habitantes,⁵⁰ respectivamente, con razón de tasas de incidencia (RTI) de 31.07 (χ^2 MH, $p < 0.01$, IC $p < 0.01$).

Discusión

Los dos fallecimientos del grupo 1 de nuestro estudio ocurrieron en una mujer y un hombre, ambos mayores de 80

años, en las primeras cuatro semanas de seguimiento, aún con cicatriz no consolidada. Cabe mencionar que algunos autores relacionan la protección heteróloga con la presencia y tamaño del diámetro de la cicatriz vacunal,⁴¹ también se ha asociado con la viruela y la viruela símica.⁴³

En una persona del grupo 1 la ausencia de cicatriz de BCG fue acorde con lo señalado en otras publicaciones.^{43,44} En nuestro trabajo, los efectos adversos no graves como absceso frío y adenitis axilar satélite por la vacunación con BCG, considerado ambos casos por la aplicación subcutánea del biológico, se resolvieron según lo descrito en la literatura.^{43,44}

Nuestra hipótesis se enfocó en la verificación de si la vacunación con BCG en pandemia disminuía los casos graves y fatales de COVID-19, que es el objetivo central de toda vacuna, incluidas las específicas contra esta enfermedad,^{43,47} en

consecuencia, en nuestro trabajo con el grupo 1 las tasas de densidad de incidencia de casos graves y fatales fueron relativamente más bajas de manera significativa, en contraste con el grupo 2 ($\chi^2_{MH} p < 0.05$ y $p < 0.01$), en especial en el grupo de edad de 20 a 59 años, y en las tasas globales, donde fueron más sólidas ambas pruebas estadísticas ($\chi^2_{MH} p < 0.05$ y $p < 0.01$, $IC p < 0.05$), también hubo diferencia por sexo a favor de vacunados en los dos grupos de edad, al menos para un estadístico de prueba ($\chi^2_{MH} p < 0.05$ y $p < 0.01$).

Nosotros no hicimos fase de seguridad e inmunogenicidad de la dosis en virtud de que con anterioridad ya se había efectuado en personas de edad avanzada⁴¹ y en animales viejos.⁵¹

Mientras que en participantes de 60 a 85 años de nuestro estudio la significancia fue más débil ($\chi^2_{M-H} p < 0.05$), la posible inmunidad más comprometida y mayor carga de comorbilidades.^{1-3,5-7,10,11,26,27,36,52} Lo anterior está en concordancia con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre COVID-19, donde en población mayor aun con dos dosis de vacuna específica contra SARS-COV-2, en 30% no había niveles protectores de anticuerpos contra este virus.⁹ En este grupo de población es más frecuente la disfunción del microbioma, la permeabilidad intestinal, la inflamación sistémica crónica de bajo grado y las comorbilidades ligadas al estilo de vida, en especial la dieta y falta de ejercicio.^{1-3,5-7,10,11,52}

Es sabido que cuando en un grupo de población los casos son escasos, no siempre se logra establecer significancia estadística por IC :⁴⁹ esta condición se dio en nuestro estudio, también pudo ser consecuencia del tamaño de muestra en vacunados.

En México la vacunación con BCG dio inicio en 1951, coincidiendo con la notificación del último caso de viruela en San Luis Potosí,^{43,44} desde entonces millones de niños han sido vacunados con relativamente bajo número de efectos graves,⁴³⁻⁴⁵ dicho biológico es el de mayor cobertura en nuestro país.^{43,44}

Por lo anterior decidimos aplicar sólo una dosis pediátrica, aunado a la escasez de vacunas; no obstante que en Indonesia se aplicaron tres dosis con intervalo de un mes en ancianos para la protección heteróloga contra infecciones de vías respiratorias altas, con mínimos efectos indeseables y buena protección,⁴¹ parecido a nuestro trabajo.

Nuestros resultados contrastan con un estudio hecho en Polonia en el que refieren que no hubo protección con la aplicación de BCG en pandemia; aunque este trabajo se centró en medir incidencia de enfermedad y coadyuvancia de la vacunación con BCG y niveles protectores de anticuerpos posterior a la vacunación específica contra COVID-19, más que en la gravedad y la mortalidad,²¹ que fueron nuestros objetivos. En cuanto al ensayo clínico del hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey, Nuevo León,²⁷ no encontramos resultados publicados a la fecha.

Los ensayos clínicos siguen en curso, para lo cual la BCG se podría utilizar como un coadyuvante para mitigar los efectos de la enfermedad en países con sistemas frágiles que podría resultar en efectos catastróficos.⁵³ En un ensayo clínico llevado a cabo en Brasil, la BCG se aplicó en convalecientes de COVID-19 al treceavo día después de la infección, con protección sintomática para algunos signos y síntomas

del olfato y del gusto,⁵⁴ más como acción terapéutica que preventiva.

Al conocer y observar la evolución desastrosa de los casos de COVID-19, sin duda el personal sanitario fue sometido a una sobrecarga de estrés, es el caso de dos médicos especialistas, uno de 66 años del grupo 1 y el otro del grupo 2 de nuestro trabajo, este último falleció en la fase inflamatoria de la enfermedad,⁵⁵ que a raíz del resultado positivo de PCR-RT para SARS-COV-2, desarrollaron manifestaciones similares al síndrome de corazón irritable.⁵⁶

El médico que falleció estaba completamente asintomático cuando por exigencia sindical les aplicaron la prueba PCR-RT. En ambos profesionales, luego de conocer que estaban infectados, comenzaron en un estado de angustia, sensación de quedarse sin aire, taquicardia y sobremedicación, que fue la regla en nuestro estudio, lo cual generó un verdadero farmagedon.

Este trastorno de corazón irritable lo publicó en 1871 el médico Jacob Mendez da Costa en una amplia recopilación y análisis de casos en soldados de la guerra civil en Estados Unidos desde sus inicios en 1862, y atinadamente lo atribuyó a una sobreestimulación del sistema nervioso simpático.⁵⁶ Ahora se ha redescubierto que los ejes cerebro-corazón y microbioma intestinal-cerebro son determinantes en las emociones y la respuesta cardiaca, entre otras manifestaciones, por un desequilibrio simpátovagal.^{52, 57}

El mayor temor de las personas es imaginar quedarse sin aire, este miedo es el que genera mayor impulso bioeléctrico en el cerebro, aun en personas con amígdalas cerebrales destruidas sin miedo a nada excepto a no respirar; en estas personas se produce un pánico excesivo cuando se les coloca mascarilla para inhalar dióxido de carbono, por activación de los quimiorreceptores centrales ubicados en el tronco encefálico.⁵⁸ Estos quimiorreceptores centrales del miedo fueron descubiertos y demostrados por el doctor Feinstein y su equipo en tres mujeres con el síndrome Urbach-Wiethe, un trastorno genético, de hecho todos los humanos y muchos otros seres vivos tenemos este circuito de programación de respuesta de pánico por no respirar o sólo imaginarlo.⁵⁸

El patrón respiratorio es la condición biológica de mayor efecto en el comportamiento, y es muy importante en la cognición y la toma de decisiones que no siempre son favorables para nuestra salud.⁵⁹ Lo que determina el patrón respiratorio son los niveles de dióxido de carbono y no el oxígeno.⁵⁸

Si hablamos de heroísmo, el personal sanitario fue doblemente heroico; en el caso de la mujer fallecida del grupo 1 de nuestro estudio, una de sus hijas que estaba en línea COVID-19 hospitalaria, sin duda llevó el virus a casa, los seis miembros de la familia del mismo grupo 1 enfermaron, sólo la octogenaria fue un caso fatal, los demás fueron casos no graves, entre ellos un distinguido hematólogo de 83 años de nuestra Escuela de Medicina, por cierto, el segundo graduado de dicha escuela. Esta señora fallecida cursaba con depresión severa en virtud que había perdido a cuatro hermanos por COVID-19.

Múltiples estudios han señalado la depresión, al igual que otras enfermedades crónicas, como una enfermedad inflamatoria crónica sistémica de bajo grado, con permeabilidad intestinal y sistema inmunitario no inteligente hiperreactivo con llovizna de citocinas que se convierte en

tormenta.^{1,5,6,8,10,11,52} Sin duda estas condiciones estuvieron presentes en los casos graves y fatales de nuestro estudio, las cuales también figuraron desde el principio de la pandemia en China.^{12,13}

En coincidencia con otros autores^{13,27,36-38,61} y nuestro estudio, la ausencia de historial de vacunación con BCG se asoció con mayor riesgo de casos graves y fatales, con independencia de vacunación en pandemia y grupo de edad ($\chi^2_{M-H} p < 0.01$, IC $p < 0.05$), lo cual sugiere protección significativa y contrasta con otros estudios:¹⁹⁻²¹ aunque se requieran más estudios para definir claramente la protección.⁶¹

En cuanto a las comorbilidades como factor de riesgo, tuvimos una sinergia sindémica con fuerte asociación para la gravedad y la muerte, la concurrencia de la tríada hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular ($\chi^2_{M-H} p < 0.01$, IC $p < 0.05$), parecida con muchos otros trabajos y en coincidencia con al menos una de estas patologías,^{1-3,5-7,9-13,26,27,36,62,63} con factor pronóstico de gravedad y fatalidad, diabetes y neumonía,⁶³ es pertinente señalar en este estudio a Yucatán, ya que la neumonía no fue previa a la enfermedad por COVID-19, por lo tanto, no constituye comorbilidad pero sí manifestación clínica de ésta.⁵⁵

En conjunto, el personal sanitario, sus familiares y sus contactos cercanos en nuestro trabajo la tasa de incidencia excedió en 3 006.74% en contraste con la población general del país ($\chi^2_{M-H} p < 0.01$, IC $p < 0.01$), en definitiva, el personal sanitario es el de mayor riesgo.^{26,27,47}

Entre otras limitaciones de nuestro trabajo, destaca la no aleatoriedad en la integración de los grupos 1 y 2, la no aplicación de placebo por los motivos señalados en material y métodos, así como la muestra de vacunados en pandemia con BCG, aunque cabe señalar que ésta fue similar al estudio realizado en Polonia.²¹

En la actualidad no hay suficientes ensayos clínicos controlados aleatorizados acerca de la protección de BCG, los estudios deben continuar porque el COVID-19 sigue matando a millones de personas en el mundo, y debemos estar mejor preparados para las pandemias por venir,⁶⁴ y la BCG puede fungir como vacuna puente de primera línea que anteceda a las vacunas específicas contra los gérmenes pandémicos.^{13,53}

En la lucha contra enfermedades inmunoprevenibles, entre ellas las que confieren inmunidad celular cruzada, la BCG y antivariolosa^{13,27,35,36,41,51,65} son biológicos maravillosos; la primera con más de un siglo de uso en el mundo y 72 años en México, la segunda se empezó a aplicar en 1804, cuando la expedición encabezada por

Francisco Xavier Balmis tocó lo que ahora es territorio nacional el 25 de junio en Sissal, Yucatán. Se estuvo aplicando alrededor de 193 años hasta que en 1977 se cerró el Instituto Nacional de Higiene en México que producía la vacuna,⁶⁵ año del registro del último caso de viruela en el mundo^{64,65} en Somalia.⁶⁴

En nuestro país, entre 1944 y 1949 se aplicaron 28 millones de dosis, con lo que se logró su eliminación con el último caso el 5 de junio de 1951 en Victorina Prieto, en el ejido Tierra Nueva, San Luis Potosí.⁶⁵

Las vacunas BCG y antivariolosa comparten mucho en común: tienen el mismo origen (la ubre de vaca bovina), vía de aplicación^{13,65,66} y mecanismos inmunológicos similares de protección no blanco.^{13,27,35,36,41,51,65} A la luz de nuestros resultados, y por el hecho de que el COVID-19 sigue entre nosotros y mutando, además de las pandemias por venir,⁶⁴ la BCG podría ser una de las estrategias de lucha inicial contra futuras pandemias como vacuna puente.⁵³

No obstante, la reducción significativa de la densidad de incidencia de casos graves y fatales por COVID-19 en vacunados, en contraste con los no vacunados con BCG en pandemia ($\chi^2_{M-H} p < 0.01$, IC $p < 0.05$), se deben tomar con cuidado dada la naturaleza de nuestro estudio, ya que son necesarios más estudios de ensayos clínicos controlados.

Hagamos efectiva la recomendación que posiblemente hizo Hipócrates: "que tu medicina sea tu alimento y tu alimento sea tu medicina",⁶⁷ el mejor fármaco es aquel que no se receta porque no se requiere. Aplicar lo anterior se hace prioridad en virtud de que Tabasco y Veracruz se ubican entre las entidades con mayores tasas de mortalidad y años de vida perdidos por muerte prematura por COVID-19 en 2020 referente a enfermedades sujetas a vigilancia epidemiológica, incluida mortalidad general.^{68,69}

La probabilidad de enfermar por COVID-19 fue 3 006.74 mayor en nuestro estudio en contraste con la población general en México,^{68,69} esto puso en mayor riesgo al personal de salud, a sus familiares y amistades.

Aunado a todo lo anterior, las evidencias de posible daño a la salud en mujeres en edad reproductiva, como alteración en la menstruación⁷⁰ y presencia en la leche materna de mRNA COVID-19 vacunal, se desconoce la dosis mínima para activar el sistema inmune en infantes menores de seis meses,⁷¹ y por el riesgo latente de futuras pandemias,⁶⁴ cobra mayor importancia la vacunación con BCG.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiamiento: ninguno.

Referencias

- Perlmutter, D. y Loberg, K., "La prueba del ácido", en *Baja el ácido. La sorprendente nueva ciencia del ácido úrico: la clave para perder peso, controlar la glucosa y alcanzar una salud extraordinaria*, Grijalbo, México, 2022, pp. 13-29.
- Carrera-Bastos, P., Fontes Villalba, M., O'Keefe, J.H., Lindeberg, S. y Cordain, L., "The western diet and lifestyle and diseases of civilization", *Research Reports in Clinical Cardiology*, 2011. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=9163>.
- Perlmutter, D. y Loberg, K., "La supervivencia del más gordo. Cómo los primates prehistóricos nos codificaron con el gen de la gordura", *Baja el ácido. La sorprendente nueva ciencia del ácido úrico: la clave para perder peso, controlar la glucosa y alcanzar una salud extraordinaria*, Grijalbo, México, 2022, pp.64-88.
- Kipnis, J., "Immune system: the 'seventh sense'", *Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215 (2): 397-398. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en:

- https://rupress.org/jem/article-pdf/215/2/397/1765266/jem_20172295.pdf.
5. Lohia, P., Kapur, S., Benjaram, S., Pandey, A., Mir, T. y Seyoum, B., "Metabolic syndrome and clinical outcomes in patients infected with COVID-19: does age, sex, and race of the patient with metabolic syndrome matter?", *J Diabetes*, 2021, 13 (5): 420-429. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.13157>.
 6. Perlmutter, D. y Loberg, K., "U definido. La conexión oculta que vincula nuestros padecimientos modernos, desde la diabetes hasta la demencia", en *Baja el ácido. La sorprendente nueva ciencia del ácido úrico: la clave para perder peso, controlar la glucosa y alcanzar una salud extraordinaria*, Grijalbo, México, 2022, pp. 34-63.
 7. Chen, B., Lu, C., Gu, H.Q., Li, Y., Zhang, G., Lio, J. et al., "Serum uric acid concentrations and risk of adverse outcomes in patients with COVID-19", *Front Endocrinol (Lausana)*, 2021, 12: 633767. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.633767/full>.
 8. Taquet, M., Geddes, J.R., Husain, M., Luciano, S. y Harrison, P.J., "6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records", *Lancet Psychiatry*, 2021, 8 (5): 416-427. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2821%2900084-5>.
 9. Secretaría de Salud México, Instituto Nacional de Salud Pública, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre COVID-19. resultados nacionales. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2021/doctos/informes/220804_Ensa21_digital_4ago.pdf.
 10. Tsampasian, V., Elghazaly, H., Chattopadhyay, R., Debski, M., Naing, T.K.P., Garg, P. et al., Risk factors associated with post-COVID-19 condition", *JAMA Intern Med*, 2023, 183 (6): 566. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2802877>.
 11. Popkin, B.M., Du, S., Green, W.D., Beck, M.A., Algaith, T., Herbst, C.H. et al., "Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships", *Obes Rev*, 2020, 21 (11): e13128. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/obr.13128>.
 12. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. et al., "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *The Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>.
 13. Sánchez Barragán, B., Ávalos García, M.I., Castillo Castillo, K.A., López Romero, S. y Sosa Marquina, J.S., "Vacuna BCG e indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada", *Horizonte Sanitario*, 2020, 19 (3): 415-426. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v19n3/2007-7459-hs-19-03-415.pdf>.
 14. Hollm-Delgado, M.G., Stuart, E.A. y Blackm R.E., "Acute lower respiratory infection among bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccinated children", *Pediatrics*, 2014, 133 (1): e73-81. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/133/1/e73/68359/Acute-Lower-Respiratory-Infection-Among-Bacille?redirectedFrom=fulltext>.
 15. Berg, M.K., Yu, Q., Salvador, C.E., Melani, I. y Kitayama, S., "Mandated bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19", *Sci Adv*, 2020, 6 (32): eabc1463. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abc1463>.
 16. Rivas, M.N., Ebinger, J.E., Wu, M., Sun, N., Braun, J., Sobhani, K. et al., "BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers", *Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131 (2). Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/145157/pdf>.
 17. Wickramasinghe, D., Wickramasinghe, N., Kamburugamuwa, S.A., Arambepola, C. y Samarasekera, D.N., "Correlation between immunity from BCG and the morbidity and mortality of COVID-19", *Trop Dis Travel Med Vaccines*, 2020, 6 (1): 17. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://tdtmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40794-020-00117-z>.
 18. Islam, M.Z., Zahan, M.K.E. y Al-Bari, M.A.A., "Convergence between global BCG vaccination and COVID-19 pandemic", *J Med Virol*, 2021, 93 (3): 1496-1505. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461084/>.
 19. Pépin, J., Labbé, A.C., Carignan, A., Parent, M.E., Yu, J., Grenier, C. et al., "Does BCG provide long-term protection against SARS-CoV-2 infection? A case-control study in Quebec, Canada", *Vaccine*, 2021 39 (50): 7300-7307. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21010392?via%3Dihub>.
 20. De Chaisemartin, C. y De Chaisemartin, L., "Bacille Calmette-Guérin vaccination in infancy does not protect against coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a natural experiment in Sweden", *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (10): e501-505. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499491/>.
 21. Czajka, H., Zapolnik, P., Krzych, Ł., Kmiecik, W., Stopyra, L., Nowakowska, A. et al., "A multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial evaluating the impact of BCG re-vaccination on the incidence and severity of SARS-CoV-2 infections among symptomatic healthcare professionals during the COVID-19 pandemic in Poland. First results", *Vaccines (Basilea)*, 2022, 10 (2): 314. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/2/314>.
 22. Kaufmann, E., Sanz, J., Dunn, J.L., Khan, N., Mendonça, L.E., Pacis, A. et al., "BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis", *Cell*, 2018, 172 (1-2): 176-190.e19. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(17\)31511-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867417315118%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(17)31511-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867417315118%3Fshowall%3Dtrue).
 23. Arts, R.J.W., Moorlag, S.J.C.F.M., Novakovic, B., Li, Y., Wang, S.Y., Oosting, M. et al., "BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity", *Cell Host Microbe*, 2018, 23 (1): 89-100.e5.

- Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128\(17\)30546-2.pdf](https://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128(17)30546-2.pdf).
24. O'Neill, L.A.J. y Netea, M.G., "BCG induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?", *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (6): 335-337. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0337-y.pdf>.
 25. Basak, P., Sachdeva, N. y Dayal, D., "Can BCG vaccine protect against COVID-19 via trained immunity and tolerogenesis?", *BioEssays*, 2021, 43 (3): 2000200. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bies.20200200>.
 26. Gómez-Ochoa, S.A., Franco, O.H., Rojas, L.Z., Raguindin, P.F., Roa-Díaz, Z.M., Wyssmann, B.M. *et al.*, "COVID-19 in health-care workers: a living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes", *Am J Epidemiol*, 2021, 190 (1): 161-175. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/190/1/161/5900120>.
 27. Motamedi, H., Ari, M.M., Dashtbin, S., Fathollahi, M., Hossainpour, H., Alvandi, A. *et al.*, "An update review of globally reported SARS-COV-2 vaccines in preclinical and clinical stages", *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107763. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576921003994?via%3Dihub>.
 28. Walk, J., De Bree, L.C.J., Graumans, W., Stoter, R., Van Gemert, G.J., Van de Vegte-Bolmer, M. *et al.*, "Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination", *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 874. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-08659-3>.
 29. Pereira, L.I.A., Dorta, M.L., Pereira, A.J.C.S., Bastos, R.P., Oliveira, M.A.P., Pinto, S.A. *et al.*, "Increase of NK cells and proinflammatory monocytes are associated with the clinical improvement of diffuse cutaneous leishmaniasis after immunochemotherapy with BCG/leishmania antigens", *Am J Trop Med Hyg*, 2009, 81 (3): 378-383. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/81/3/article-p378.xml>.
 30. Fortier, A.H., Mock, B.A., Meltzer, M.S. y Nacy, C.A., "Mycobacterium bovis BCG induced protection against cutaneous and systemic leishmania major infections of mice", *Infect Immun*, 1987, 55 (7): 1707-1714. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.55.7.1707-1714.1987>.
 31. Kleinnijenhuis, J., Quintin, J., Preijers, F., Joosten, L.A.B., Ifrim, D.C., Saeed, S. *et al.*, "Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109 (43): 17537-17542. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1202870109>.
 32. Leentjens, J., Kox, M., Stokman, R., Gerretsen, J., Diavatopoulos, D.A., Van Crevel, R. *et al.*, "BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study", *J Infect Dis*, 2015, 212 (12): 1930-1938. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071565/>.
 33. Ho, M.M., Markey, K., Rigsby, P., Hockley, J. y Corbel, M.J., "Report of an international collaborative study to establish the first WHO reference reagents for BCG vaccines of three different sub-strains", *Vaccine*, 2011, 29 (3): 512-518. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10015677>.
 34. Goodridge, H.S., Ahmed, S.S., Curtis, N., Kollmann, T.R., Levy, O., Netea, M.G. *et al.*, "Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination", *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (6): 392-400. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.43>.
 35. De Bree, L.C.J., Koeken, V.A.C.M., Joosten, L.A.B., Aaby, P., Benn, C.S., Van Crevel, R. *et al.*, "Non-specific effects of vaccines: current evidence and potential implications", *Semin Immunol*, 2018, 39: 35-43. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532318300113>.
 36. Sohrabi, Y., Dos Santos, J.C., Dorenkamp, M., Findeisen, H., Godfrey, R., Netea, M.G. *et al.*, "Trained immunity as a novel approach against COVID-19 with a focus on bacillus Calmette-Guérin vaccine: mechanisms, challenges and perspectives", *Clin Transl Immunology*, 2020, 9 (12). Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755499/>.
 37. Weng, C.H., Saal, A., Butt, W.W.W., Bica, N., Fisher, J.Q., Tao, J. *et al.*, "Bacillus Calmette-Guérin vaccination and clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in Rhode Island, United States: a cohort study", *Epidemiol Infect*, 2020 148: e140. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360951/>.
 38. Escobar, L.E., Molina-Cruz, A. y Barillas-Mury, C., "BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (30): 17720-17726. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395502/>.
 39. Toyoshima, Y., Nemoto, K., Matsumoto, S., Nakamura, Y. y Kiyotani K., "SARS-COV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19", *J Hum Genet*, 2020, 65 (12): 1075-1082. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s10038-020-0808-9>.
 40. Rodríguez Gutiérrez, R., "Hospital Universitario Dr José E. González. Prevention, efficacy and safety of BCG vaccine in COVID-19 among healthcare workers", *ClinicalTrials.gov*, 2020, Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04461379>.
 41. Wardhana Datau, E.A., Sultana, A., Mandang, V.V. y Jim, E., "The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly", *Acta Med Indones*, 2011, 43 (3): 185-190. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21979284/>.
 42. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Datos abiertos de bases históricas", 2023. Consultado el 20 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-bases-historicas-direccion-general-de-epidemiologia>.
 43. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud,

- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. "Vacunas capítulo 9. Sección II. Vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas", 2022. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/19am3cMC-88a28QxUj-b10034vO_jLkFh3/view.
44. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia, "Manual de vacunación, edición 2017. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1DyolCAHN8c_D3kBpg-XhT98L_PO-HAFEP/view.
 45. Secretaría de Salud de México, "Vacunación universal 2020-2024. Programa de Acción Específico", 2020. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/679839/PAE_Vacunaci_n_8_4_21.pdf.
 46. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, "Lineamiento estandarizado para vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral, 2022. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/715464/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_05042022.pdf.
 47. Gobierno de México, "Política nacional rectora de vacunación contra el SARS-COV-2 para la prevención de la COVID-19 en México. Documento rector", 2020. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/01/Pol-Vx_COVID_-11Ene2021.pdf.
 48. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, "Semáforo de riesgo epidemiológico COVID-19: indicadores y metodología, 2020. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/06/Lineamiento_Semaforo_COVID_05Jun2020_1600.pdf.
 49. Dever, A.G.E., Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, "Epidemiología y administración de servicios de salud", en *Mediciones epidemiológicas*, 1991, pp. 77-115.
 50. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Incidencia de COVID-19 (U07.1, U07.2) por grupos de edad, Estados Unidos Mexicanos 2020. Población general", Anuarios de Morbilidad 1984 a 2022, 2022. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2020/incidencia/enfermedad_grupo_edad_entidad_federativa/191.pdf. Komine-Aizawa, S., Yamazaki, T., Yamazaki, T., Hattori, S., Miyamoto, Y., Yamamoto, N. *et al.*, "Influence of advanced age on mycobacterium bovis BCG vaccination in Guinea pigs aerogenically infected with mycobacterium tuberculosis", *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 17 (10): 1500-1506. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/cvi.00190-10>.
 52. Castellanos, N., "El intestino", en *Neurociencia del cuerpo. Cómo el organismo esculpe el cerebro*, Kairós, Barcelona, 2023, pp. 87-121.
 53. González-Pérez, M., Sánchez-Tarjuelo, R., Shor, B., Nistal-Villan, E. y Ochando, J., "The BCG vaccine for COVID-19: first verdict and future directions", *Front Immunol*, 2021, 12. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.632478/full>.
 54. Jalalizadeh, M., Buosi, K., Dionato, F.A.V., Dal Col, L.S.B., Giacomelli, C.F., Ferrari, K.L. *et al.*, "Randomized clinical trial of BCG vaccine in patients with convalescent COVID-19: clinical evolution, adverse events, and humoral immune response", *J Intern Med*, 2022, 292 (4): 654-666. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joim.13523>.
 55. Gobierno de México, Secretaría de Salud, "Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso interinstitucional", 2021. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf.
 56. Da Costa, J.M., "On irritable heart: a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences", *Am J Med*, 1951, 11 (5): 559-567. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-0002934351900381/first-page-pdf>.
 57. Castellanos, N., "El corazón", en *Neurociencia del cuerpo. Cómo el organismo esculpe el cerebro*, Kairós, Barcelona, 2023, pp. 159-202.
 58. Nestor, J., "Aguantarla", en *Respira: la nueva ciencia de un arte olvidado*, Planeta Mexicana, México, 2022, pp. 199-218.
 59. Castellanos, N., "La respiración", en *Neurociencia del cuerpo. Cómo el organismo esculpe el cerebro*, Kairós, Barcelona, 2023, pp. 123-157.
 60. Ma, Y., Zhu, D.S., Chen, R.B., Shi, N.N., Liu, S.H., Fan, Y.P. *et al.*, "Association of overlapped and un-overlapped comorbidities with COVID-19 severity and treatment outcomes: a retrospective cohort study from nine provinces in China", *Biomed Environ Sci*, 2020, 33 (12): 893-905. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895398821000015>.
 61. Bagheri, N. y Montazeri, H., "On BCG vaccine protection from COVID-19: a review", *SN Compr Clin Med*, 2021, 3 (6): 1261-1271. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956872/>.
 62. Oyoyola-González, L.R., Castillo-Castillo, K.A. y Sánchez Barragán, B., "Diagnóstico situacional de las personas con vulnerabilidad (comorbilidades) ante COVID-19 en Tabasco, México", *Salud en Tabasco*, 2022, 28 (3). Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://tabasco.gob.mx/sites/default/files/users/ssaludtabasco/97_1.pdf.
 63. Sánchez-Burgos, G.G., Aguilar-Erosa, J.A. y Alcocer-Ayuso, N.R., "Prognostic factors of COVID-19 severity and mortality in the Yucatecan ethnic of México contrast with other populations", *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2023, 17 (04): 425-431. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://jdc.org/index.php/journal/article/view/37159885/3049>.
 64. Organización Mundial de la Salud, 76 Asamblea Mundial de la Salud, "Alocución del Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general, bienvenida de alto nivel (primera sesión plenaria, 21 de mayo de 2023). Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA76/A76_3-sp.pdf.
 65. Franco-Paredes, C., Lammoglia, L., Santos-Preciado, J.I., "Perspectiva histórica de la viruela en México: aparición, eliminación y riesgo de reaparición por

- bioterrorismo", *Gac Méd Méx*, 2004, 140 (3), Consultado el 31 de mayo de 2022. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000300013.
66. Abdallah, A.M., Behr, M.A., "Evolution and strain variation in bCG", en Gagneux, S. (ed.), *Strain variation in the mycobacterium tuberculosis complex: its role in biology, epidemiology and control. Advances in experimental medicine and biology*, vol. 1019, 2017, Springer, Cham. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64371-7_8.
67. Perlmutter, D. y Loberg, K., "Epílogo. La conexión oculta que vincula nuestros padecimientos modernos, desde la diabetes hasta la demencia", en *Baja el ácido. La sorprendente nueva ciencia del ácido úrico: la clave para perder peso, controlar la glucosa y alcanzar una salud extraordinaria*, Grijalbo, México, 2022, pp. 316-323.
68. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad por causas sujetas a vigilancia epidemiológica en México", *Anuario de Mortalidad 2020*, 2022. Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-y-estadistico-de-la-mortalidad-por-causas-sujetas-a-vigilancia-epidemiologica-en-mexico-2020>.
69. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Enfermedad de coronavirus 2019 por coronavirus tipo 2 del síndrome agudo respiratorio severo 2020. Perfil Nacional de Riesgos 2020". Consultado el 16 de agosto de 2023. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/pnr/Perfil_Nacional_de_Riesgos_DGE2020.pdf.
70. Alahmadi, A.M., Aljohani, A.H., Fadhloun, R.A., Almoammadi, A.S., Alharbi, D.F. y Alrefai, L.S., "The effect of the COVID-19 vaccine on the menstrual cycle among reproductive-aged females in Saudi Arabia", *Cureus*, 2022, 14 (12): e32473. DOI: 10.7759/cureus.32473. PMID: 36523858; PMCID: PMC9745981. Disponible en: https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/125060/20221213-16039-x3akll.pdf.
71. Hanna, H., De Mejía, C.M., Heffes-Doon, A., Lin, X., Botros, B., Gurzenda, E., Clauss-Pascarelli, C. y Nayak, A., "Biodistribution of mRNA COVID-19 vaccines in human breast milk", *eBioMedicine*, 2023, 96: 104800. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2823%2900366-3>.