

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i4.2128>

Ciencias de la salud
Artículo de investigación

*Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes
del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad*

*Covid-19 and history of vaccination with bacilo calmette-guerin in inhabitants
of the Jipijapa canton and its association with morbimortality*

*Covid-19 e antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes
del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad*

Deyaneira Dayana Cevallos-Arteaga ^I
cevallos-deyaneira6521@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-3661-0022>

Nicole Abigail Lagos-Ruiz ^{II}
lagos-nicole9277@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-3815-5481>

Nereida Josefina Valero-Cedeño ^{III}
nereida.valero@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

Correspondencia: nereida.valero@unesum.edu.ec

***Recibido:** 08 de junio de 2021 ***Aceptado:** 08 de julio de 2021 * **Publicado:** 05 de agosto de 2021

- I. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Licenciada en Bioanálisis, Magister en Biología, mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología, Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

Resumen

La inmunidad entrenada es un tipo de respuesta inmune no específica similar a la memoria inducida por algunos patógenos y vacunas, entre ellas, la BCG o Bacilo Calmette-Guerin. Se ha sugerido que aquellos países donde se administra esta vacuna, han mostrado una tasa de contagio más baja y menos muertes relacionadas con Covid-19, lo que indica que podría inducir cierta protección contra el SARS-CoV-2. Esta investigación tuvo como objetivo analizar el perfil serológico de Covid-19 y el antecedente de vacunación con Bacilo Calmette-Guerin en habitantes del cantón Jipijapa, en la provincia de Manabí-Ecuador y su asociación a la morbimortalidad. Se incluyeron 142 pacientes con diagnóstico confirmatorio de Covid-19, seleccionados sin distinción de edad, género o grupo étnico, en los cuales se investigó el antecedente de vacunación con BCG. Se encontró un máximo de 88% de cobertura de vacunación con BCG en los últimos años en la población estudiada. Las edades más afectadas ($p=0,001$) con Covid-19 en el 54% fueron los grupos etarios de 60 años de edad o más, seguido del grupo de 27-59 años; a pesar de una mayor frecuencia en el sexo masculino (55,6%), no se encontraron diferencias estadísticas con respecto al femenino (44,4%). El 25% del total de enfermos falleció a causa de la infección y de ellos el 12,5% presentó comorbilidades. El 94,3% de los fallecidos eran de la tercera edad. Los resultados son indicativos de que los pacientes con Covid-19 mayores de 60 años sin antecedente de vacunación con BCG constituyeron el grupo con mayor frecuencia de mortalidad y dado el historial de vacunación en Ecuador y en el Cantón específicamente, se evidencia que esta vacuna se aplica desde hace 45 años en este país. Aunque existe asociación epidemiológica entre BCG y Covid-19, en ausencia de estudios clínicos controlados y bien diseñados, la vacuna BCG no se recomienda como medida de prevención para Covid-19.

Palabras clave: Covid-19; SARS-CoV-2; Bacilo Calmette-Guerin; BCG; Ecuador.

Abstract

Trained immunity is a type of non-specific immune response similar to memory induced by some pathogens and vaccines, including BCG or Bacillus Calmette-Guerin. It has been suggested that those countries where this vaccine is administered have shown a lower infection rate and fewer deaths related to Covid-19, suggesting that it could induce some protection against SARS-CoV-

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

2. This research aimed to analyze the serological profile of Covid-19 and the history of vaccination with Bacilo Calmette-Guerin in inhabitants of the Jipijapa canton, in the province of Manabí-Ecuador and its association with morbidity and mortality. 142 patients with a confirmatory diagnosis of Covid-19 were included, selected without distinction of age, gender or ethnic group, in whom the history of BCG vaccination was investigated. A maximum of 88% BCG vaccination coverage was found in recent years in the population studied. The ages most affected ($p = 0.001$) with Covid-19 in 54% were the age groups of 60 years of age or older, followed by the group of 27-59 years; Despite a higher frequency in males (55.6%), no statistical differences were found with respect to females (44.4%). 25% of all patients died from the infection and 12.5% of them presented comorbidities. 94.3% of the deceased were of the third age. The results are indicative that patients with Covid-19 older than 60 years without a history of BCG vaccination constituted the group with the highest frequency of mortality and given the vaccination history in Ecuador and specifically in the Canton, it is evidenced that this vaccine is applied for 45 years in this country. Although there is an epidemiological association between BCG and Covid-19, in the absence of well-designed and controlled clinical studies, the BCG vaccine is not recommended as a preventive measure for Covid-19.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; Bacilo Calmette-Guerin; BCG; Ecuador.

Resumo

A imunidade treinada é um tipo de resposta imunológica não específica semelhante à memória induzida por alguns patógenos e vacunas, entre ellas, o BCG ou Bacilo Calmette-Guerin. Se ha sugerido que os países países donde se administra esta vacina, han in not tasa de contagio más baja y menos muertes relacionadas com Covid-19, lo que indica que podría inducir cierta protección contra o SARS-CoV-2. Esta investigação tuvo como objetivo analizar o perfil serológico de Covid-19 e o antecedente de vacinação com Bacilo Calmette-Guerin nos habitantes do cantão Jipijapa, na província de Manabí-Ecuador e sua associação a morbimortalidad. Se incluído em 142 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19, selecionado por distingo de edad, gênero ou grupo étnico, em los cuales se investigado o antecedente de vacunación con BCG. Se encontró um máximo de 88% de cobertura de

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

vacunación con BCG nos últimos años en la población estudiada. Las edades más afectadas ($p = 0,001$) con Covid-19 en el 54% fueron los grupos etarios de 60 años de edad o más, seguido del grupo de 27-59 años; a pesar de una mayor frecuencia en el sexo masculino (55,6%), no se encontraron diferencias estadísticas con respecto al femenino (44,4%). El 25% del total de enfermos falleció a causa de la infección y de ellos el 12,5% presentó comorbilidades. El 94,3% de los fallecidos eran de la tercera edad. Los resultados sonoros indicativos de que los pacientes con Covid-19 mayores de 60 años sin antecedente de vacunación con BCG constituyeron el grupo con mayor frecuencia de mortalidad y dado el historial de vacunación en Ecuador y en el Cantón específicamente, se evidencia que esta vacuna se aplica desde hace 45 años en este país. Aunque existe asociación epidemiológica entre BCG y Covid-19, en ausencia de estudios clínicos controlados y bien diseñados, la vacuna BCG no se recomienda como medida de prevención para Covid-19.

Palabras clave: Covid-19; SARS-CoV-2; Bacilo Calmette-Guerin; BCG; Ecuador.

Introducción

Desde la confirmación de los primeros casos de Covid-19 hasta el 10 de diciembre de 2020, se han notificado 68.165.877 casos acumulados confirmados de Covid-19, incluidas 1.557.385 defunciones en todo el mundo (1).

El Bacilo Calmette-Guerin (BCG) se utiliza como vacuna para evitar la tuberculosis (TB), infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación sistemática del recién nacido con la BCG en las regiones del mundo con una alta incidencia de TB (1, 2). Esta vacuna protege a los niños de las formas graves de esta patología durante el primer año de vida. Sin embargo, no previene la forma pulmonar, que afecta al mayor grupo de personas infectadas: adultos y adolescentes (3).

En Ecuador se realizó un estudio retrospectivo utilizando los datos del programa nacional de TB de los años 2015 y 2016. Se estimaron la tasa y el porcentaje de casos de TB infantil, se describieron las características de la enfermedad y el resultado del tratamiento según las categorías de edad de 0-4, 5-9 y 10-14 años. De los 10.991 casos de TB diagnosticados, 223 (2,03%) resultaron menores de 15 años; según la región del país esta carga varió entre 0 y 5,5%.

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

De los 223 casos, en 213 se había registrado el resultado del tratamiento y fueron incluidos en el estudio; 78 (37%) eran menores de 5 años y en 147 (69%) no hubo registro de la investigación de contactos. Sesenta y cinco (68%) de los adolescentes y 40 (51%) de los menores de 5 años tenían diagnóstico de TB pulmonar (4).

En el cantón Jipijapa durante los años 2013 al 2018 se presentaron 43 casos de TB pulmonar y extra pulmonar, durante el 2013 se presentaron 8 casos, en el 2014, 7 casos, en el 2015 fueron 10 casos, en el 2016 se registraron 7 casos, en el 2017 fueron 8 casos, y en el 2018, 3 casos, todos notificados a través del Programa de Control de Tuberculosis del Centro de Salud Jipijapa (5).

En la actualidad, todos los países enfrentan la tarea de mantener altas coberturas de vacunación, en el país no es la excepción ya que cuenta con un escenario político, económico y social que favorece la implementación de estrategias innovadoras para afrontar los retos y compromisos institucionales, con el objeto de elevar la calidad de vida de la población y alcanzar importantes metas de salud pública planteadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP), la Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo; OPS/OMS, entre otros entes (6). Los planes de salud del país incluyen uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) agenda 2030 (7), donde se propone garantizar una vida saludable y promover el bienestar para la sociedad. Asimismo, el plan de buen vivir 2017-2021 plantea el objetivo de garantizar una vida digna con iguales oportunidades para todos, propone a la vacunación como medida preventiva a aplicar, a fin de reducir el riesgo sanitario en el país, por ello el compromiso de concientizar a la sociedad a que tengan un esquema de vacunación completo, ya que esto podría ayudar a futuro no solo para la enfermedad a la que está determinada, sino nuevas enfermedades que pueden desarrollarse (8).

Se ha informado que la vacuna BCG ofrece una amplia protección a las infecciones respiratorias. Se ha comparado en un gran número de países, las políticas de vacunación BCG con la morbilidad y mortalidad causada por Covid-19 y concluyen que los países sin políticas universales de vacunación con BCG (Italia, Países Bajos, Estados Unidos de América) se han visto más gravemente afectados en comparación con los países con políticas de BCG universales y de larga data. Los países que tienen un comienzo tardío de la política universal de BCG (Irán, 1984) tuvieron una alta mortalidad, en consonancia con la idea de que BCG protege a la población de ancianos vacunados. También encontraron que esta vacuna también redujo el

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

número de casos reportados de Covid-19 en un país. La combinación de reducción de la morbilidad y la mortalidad hace que la vacuna BCG sea una nueva herramienta potencial en la lucha contra Covid-19; sin embargo, acotan que se requieren ensayos controlados aleatorios que usen BCG para determinar qué tan rápido se desarrolla una respuesta inmune que protege contra Covid-19 (9).

El presente trabajo se realizó en el cantón Jipijapa de la provincia de Manabí en Ecuador, con el fin de aportar en la posible asociación entre el antecedente de vacunación con BCG y la frecuencia de morbimortalidad en los habitantes que han padecido Covid-19.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio: descriptivo, ambispectivo, de corte transversal, con nivel explicativo.

Población y muestra: La población estuvo constituida por 497 adultos seropositivos a Covid-19 hasta el periodo septiembre 2020 en el cantón Jipijapa. Para calcular el tamaño de la muestra, se aplicó la fórmula de población finita con un grado de confianza del 95% y un margen de error de 7%. La muestra incluyó 142 pacientes del cantón Jipijapa, asegurando la representatividad.

Consideraciones éticas: Se aseguró la confidencialidad de los datos y el resguardo de la identificación y resultados obtenidos, los cuales solo fueron utilizados para fines de investigación y académicos, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial para investigaciones en seres humanos (10).

Análisis estadístico: Para el análisis descriptivo se incluyeron frecuencias relativas y absolutas en tablas y figuras y para el análisis inferencias se aplicó el chi cuadrado con post-test de Fisher.

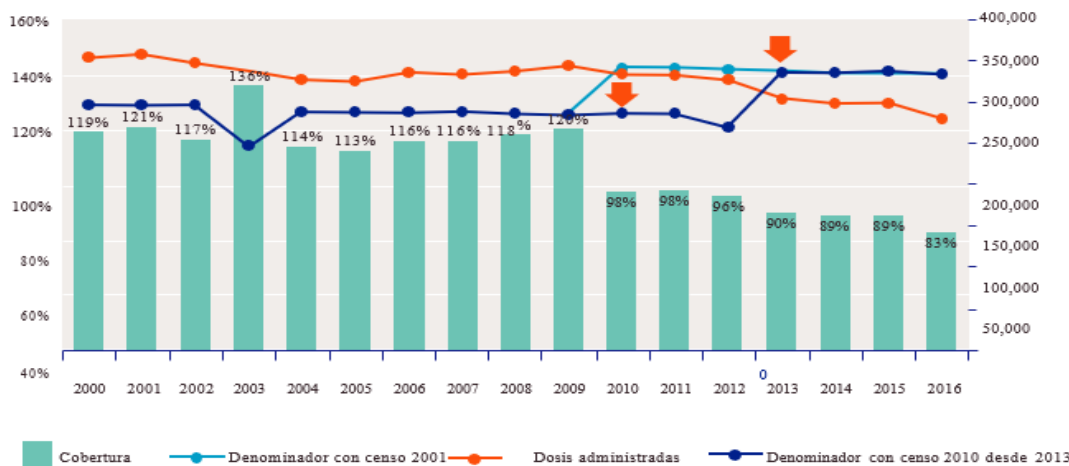
Resultados

En Ecuador resulta controversial la información en cuanto a su política de vacunación, al consultar fuentes oficiales de información como el MSP (6, 17), se podría asegurar que el programa se cumple desde hace aproximadamente 45 años. Según el último Censo realizado en el 2011 en Ecuador, se demostró que la cobertura de vacunación con BCG del año 2000 al 2009 se mantenía con cifras similares, solo en el año 2003 hubo un leve incremento, sin embargo, a partir del 2010 al 2016 se evidencia una disminución, debido a que, desde entonces hasta la

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del cantón Jipijapa y su asociación a la morbilidad y mortalidad

actualidad, las vacunas se colocan en clínicas u hospitales donde nacen los niños y ya no solo en los Distritos de Salud (fig.1).

Figura 1: Cobertura de BCG según censos 2001 y 2010 en Ecuador.



Fuente: Evaluación de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones de evaluación ()

Mediante el registro histórico de cobertura de vacunación BCG de Jipijapa de la provincia de Manabí, se evidencia que desde el año 2017 al 2019, hubo un descenso considerable en el registro de vacunación de BCG en niños menores de 1 año, sin embargo, para el 2020 este porcentaje se fue recuperando hasta alcanzar un 73,9% (tabla 1).

Tabla 1: Registro histórico de la cobertura de vacunación con BCG en niños menores de 1 año del Cantón Jipijapa antes y durante la pandemia.

Vacunación	AÑOS							
	2017		2018		2019		2020	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Con antecedente de vacunación	1274	87,8	1459	82,0	1283	72,9	1222	73,9
Sin antecedente de vacunación	177	12,2	320	18,0	476	27,1	432	26,1
Total	1451	100	1779	100	1759	100	1654	100

Fuente: Hospital Básico local

De la población estudiada de pacientes positivos a Covid-19, se encontró que, del total seleccionado, el sexo con mayor frecuencia fue el masculino con 56%, no obstante, no se

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

encontraron diferencias estadísticas con el femenino (44,4%) ($p=0,0749$), como se evidencia en la tabla 2.

Tabla 2: Pacientes con Covid-19 en el cantón Jipijapa, distribuidos según el sexo.

Sexo	Pacientes con Covid-19	
	n	%
Masculino	79	55,6*
Femenino	63	44,4
Total	142	100

Fuente: Hospital Básico local. * $p=0,0749$

Al evaluar la afectación por edad, la información de los pacientes con Covid-19, evidenció que el 54% tenían más de 60 años de edad ($p<0,0001$) con respecto al resto de los grupos etarios (tabla3).

Tabla 3: Pacientes con Covid-19 en el Cantón Jipijapa, clasificados por grupo etario

Grupo etario	Positivo	
	n	%
Primera infancia (0-5 años)	2	1,4
Infancia (6 - 11 años)	2	1,4
Adolescencia (12-18 años)	2	1,4
Juventud (19 - 26 años)	4	2,8
Adulthood (27 - 59 años)	56	39,4
Vejez (60 años y más)	76	53,5*
Total	142	100

Fuente: Hospital Básico local. * $p=0,0001$

Al analizar la frecuencia de comorbilidades y de mortalidad en los pacientes con Covid-19 del cantón Jipijapa, se pudo evidenciar que los fallecidos a causa de este nuevo virus en el grupo analizado fue un total de 35 pacientes que corresponde al 25%, de los cuales el 13% tenía enfermedades subyacentes al momento del contagio (tabla 4).

Tabla 4: Frecuencia de comorbilidades y mortalidad en los pacientes con Covid-19

Condición	Positivo a SARS-CoV-2		Con comorbilidades	
	n	%	n	%
Vivos	107	75,4	21	87,5
Fallecidos	35	24,6	3	12,5
Total	142	100	24	100

Fuente: Hospital Básico local.

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

El grupo etario con pacientes fallecidos a causa del Covid-19 en el cantón está comprendido entre 60 años y más, lo que significa que un 94% ($p < 0,0001$) de la población objeto de estudio tenía 60 años o más confirmando en el estudio que la letalidad del nuevo coronavirus aumenta con la edad (tabla 5).

Tabla 5: Pacientes seropositivos a Covid-19 fallecidos según grupo etario

Fallecidos	Positivo	
	Frecuencia	%
Adulthood (27 - 59 años)	2	5,7
Vejez (60 años y más)	33	94,3*
Total	35	100

Fuente: Información obtenida de la base de datos del Hospital Básico Jipijapa. * $p = 0,0001$

Discusión

El propósito de la investigación fue analizar la morbimortalidad a Covid-19 asociada al antecedente de vacunación con BCG en habitantes del cantón Jipijapa de la provincia de Manabí en Ecuador, en el cual se escogió a una población seropositiva a Covid-19 sin ninguna distinción de edad, género, etnia o condición social, en la cual se incluyeron 142 pacientes. Se basó en la información del Hospital Básico Jipijapa y el registro histórico de antecedente de vacunación del centro de salud Jipijapa. En este trabajo investigativo se encontró que el 88% de la población tiene antecedente de vacunación con BCG, por otro lado, se demuestra que las edades más afectadas con Covid-19 con el 76% fueron los grupos etarios comprendidos entre los 60 años de edad o más. Los estudios ecológicos han sugerido que los países y regiones que exigen la vacunación con BCG para la población tienen un número menor de infecciones y una mortalidad reducida por Covid-19 (11-14). El estudio realizado demostró que el 24,6% de los pacientes contagiados por Covid-19 falleció a causa de esta infección y de ellos el 94,3% eran personas mayores de 60 años, las cuales no les fue administrada la vacuna BCG, ya que esta se coloca a los neonatos cuando nacen y esta vacuna tiene en el país no más de 45 años (17).

De las principales características que pueden presentar las enfermedades infectocontagiosas, que son causadas por nuevas variedades de patógenos como es el caso del SARS-CoV-2, es la capacidad para generar una infección multisistémica. donde puede verse comprometida la vida

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

del paciente, por esta razón las tasas de letalidad permiten conocer, entender y definir el grado de la enfermedad, establecer factores de riesgo, las poblaciones etarias más vulnerables y pone de manifiesto la capacidad de respuesta de las entidades de salud que se encuentran en espacios estratégicos de cada país (11,12).

En la región algunos países cuentan con registros de defunciones a nivel nacional prácticamente completos (Argentina, Chile, Cuba y Uruguay). En cambio, en otros la omisión estimada es mayor del 25% (Paraguay y República Dominicana, Ecuador y Colombia). En algunos países es muy deficiente y, por tanto, no se publica el número de defunciones (Estado Plurinacional de Bolivia y Haití). Además, de las variaciones en la registro de las defunciones totales, el análisis por causa de muerte presenta un nivel adicional de complejidad (12).

En Ecuador a finales de julio de 2021, más de 480.000 casos acumulados por Covid-19 fueron registrados. Esta enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 fue detectada por primera vez en territorio ecuatoriano el 1 de marzo de 2020. En tanto, la primera muerte ligada al nuevo coronavirus fue reportada el 14 de marzo de 2020. Hacia julio de 2021, el número de personas fallecidas a causa de esta enfermedad ya superaba las 30.000 (15).

Covid-19 es una nueva enfermedad que afecta al tracto respiratorio que puede complicarse con neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En este estudio realizado a los habitantes de Jipijapa, la frecuencia encontrada en el grupo etario de mayor edad fue un número alto de contagios, comparable a otras investigaciones de distintos países, en donde los primeros datos de China demuestran que la tasa de letalidad (TL) de Covid-19 aumentó con la edad, desde el 0,4% o menos en pacientes menores de 40 años, el 1,3% entre los de 50 años de edad, el 3,6% de 60 años, 8% para 70 años y a 14,8% para 80 años o más; mientras que la TL general fue del 2,3%. En comparación, la TL general ha sido de aproximadamente 2,8% en todo el mundo y 2,7% en los Estados Unidos de América (EEUU). En Italia y España, el 7,5% y el 6,3% de la población, respectivamente, tienen 80 años o más, otros factores, como las pruebas y las políticas de distanciamiento social, por ejemplo, pueden explicar, junto con la estructura de edad, las diferencias en la mortalidad por Covid-19 observadas entre países (18-23).

Redelman (16) establece que en partes del mundo que no tienen una política de vacunación universal con BCG, como Italia y los EEUU, han experimentado una mayor mortalidad asociada

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

con Covid-19 que los lugares con políticas de vacunación universal con BCG de larga data, como Corea del Sur y Japón (13, 21, 24). En Ecuador desde 1976, se agregó la BCG al esquema de vacunación (6, 17); sin embargo, hasta el momento en este país no se han registrado estudios que demuestren que la BCG disminuye la mortalidad por infección de Covid-19.

La vacuna BCG actualmente utilizada, se produjo inicialmente en el Instituto Pasteur, París, en 1921. La cepa vacuna original se distribuyó posteriormente a diferentes laboratorios en todo el mundo y se mantuvo mediante pases seriados en cada país. Estas cepas se pueden clasificar como "cepas tempranas" y "cepas tardías" según el momento de distribución. En particular, las cepas de BCG que parecen estar asociadas con una menor mortalidad por Covid-19 (BCG Japón y BCG Rusia) son ambas cepas tempranas, mientras que BCG Dinamarca, que parece inducir menos protección contra Covid-19, es una cepa tardía (18). En comparación con Ecuador la vacuna BCG está constituida por bacilos vivos atenuados, preparadas con cultivos a partir de una subcepa que proviene de la cepa madre del bacilo bovino de Calmette-Guerin (17).

La infección por *M. tuberculosis* puede permanecer latente durante décadas y reactivarse en los ancianos cuando un sistema inmunológico senescente pierde la capacidad de contener la infección. Sin embargo, un pequeño estudio encontró que la vacunación de adultos ≥ 65 años con BCG previno infecciones agudas del tracto respiratorio superior, y hay un ensayo clínico activo que aplica la vacuna BCG a adultos mayores de 65 años para reforzar la inmunidad (20). En un estudio realizado en New York, compararon las políticas de vacunación con BCG con la morbilidad y mortalidad por Covid-19 para países de ingresos medios-altos y altos. Encontraron que los países sin políticas universales de vacunación con BCG (Italia, Países Bajos, EE. UU.), se han visto más gravemente afectados en comparación con los países con políticas universales de BCG desde hace mucho tiempo (27).

La reducción de la mortalidad sugiere que la vacunación con BCG podría ser una nueva herramienta potencial en la lucha contra Covid-19 (21). El concepto de "inmunidad entrenada", donde la memoria inmunológica es una característica definitoria del sistema inmune adquirido, pero la activación del sistema inmune innato también puede resultar en una mayor capacidad de respuesta a los desencadenantes posteriores. La investigación de la última década ha señalado amplios beneficios de la inmunidad entrenada para la defensa del huésped, pero también ha

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

sugerido resultados potencialmente perjudiciales en enfermedades inflamatorias crónicas e inmunomediadas (24, 25). Los efectos inespecíficos (ENE) de la BCG son principalmente caracterizados por potenciar la respuesta inmune innata a través de mecanismos epigenéticos. Los cambios dentro de las células innatas actúan como potenciadores de novo para estimular la respuesta inmune contra un segundo desafío (28, 29). Esta respuesta de mejora es muy característico de BCG. La inmunidad entrenada también ofrece protección contra una variedad de patógenos (Salmonella, Shigella, malaria y virus respiratorios, entre otros) distintos de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, este efecto inespecífico es en su mayoría de corta duración y disminuye poco después de la BCG primaria. En virtud de los ENE, la vacuna BCG ha demostrado reducir la mortalidad por otras causas en niños. Aunque algunos estudios observacionales sugieren que los ENE pueden durar hasta la edad adulta, pero las pruebas siguen siendo insuficientes y de baja calidad (29,30).

Un estudio reciente en adolescentes de Sudáfrica también informó de una reducción del 70% de las infecciones del tracto respiratorio por la vacuna BCG (14). En Ecuador no hay estudios que validen esta hipótesis, sin embargo, esta investigación demuestra que la tasa de mortalidad más alta en el país por Covid-19 está en pacientes mayores de 60 años, afectando significativamente al sexo masculino, y recae precisamente en quienes no tienen la vacuna de BCG; no obstante existen otros factores de riesgo asociado a la mortalidad en este grupo etario, tales como patologías de base o comorbilidades como enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus (22,23); en esta investigación el 12,5% de los fallecidos registraron comorbilidades como diabetes mellitus y ERC. Ecuador lleva hasta el momento 14.569 fallecidos a causa de esta infección y en Manabí hasta el 23 de febrero de 2021 lleva 1.542 defunciones. Un factor que afectó a Ecuador con un gran número de muertes fue el sistema de salud inadecuado con el que se cuenta (11). Aunque la asociación epidemiológica entre BCG y Covid-19 son sorprendentes, no prueban una relación causal, a menos que se demuestre en ensayos clínicos bien diseñados. Por lo tanto, en ausencia de evidencias, la vacuna BCG no se puede recomendar como medida de prevención para Covid-19, como se ha sugerido en algunos estudios previos.

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

Conclusión

El antecedente de vacunación BCG es importante en la población para disminuir el riesgo de contagio de TB, sin embargo, en los países que tienen política de vacunación BCG se notó una gran disminución en la mortalidad por COVID-19. En este estudio se evidenció que, en el Cantón Jipijapa de la provincia de Manabí en Ecuador, la mayoría de las personas que fallecieron fueron mayores a 60 años, quienes no tenían antecedente de vacunación con BCG, dado que no tiene más de 45 años siendo administrada en el país. No obstante, en estos pacientes también fueron evidentes otros factores como las comorbilidades y el estado fisiológico inherente a la edad. El Covid-19 afecta tanto a hombres como a mujeres, sin embargo, en este estudio se encontró que el sexo más afectado fue el masculino. La pandemia por Covid-19 tomó por sorpresa a todo el mundo, una enfermedad completamente desconocida que fue infectando a las personas y arrebatándoles la vida, el cantón Jipijapa no fue la excepción, por el colapso de sistema de salud que irremediablemente contribuyó a la mayor mortalidad observada.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 11 de diciembre de 2020. 2020. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-11-diciembre-2020>.
2. Kumar J, Meena J. Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship. Indian Pediatr. 2020 Jun 15;57(6):588-589. doi: 10.1007/s13312-020-1872-0.
3. Torres Téllez K, Ruiz Hunt Z, Quesada Leyva L. Candidatos vacunales contra Mycobacterium tuberculosis: una actualización del tema. AMC. 2017; 21(1): 876-891.
4. Silva G, Pérez F, Marín D. Tuberculosis en niños y adolescentes en Ecuador: análisis de la notificación, las características de la enfermedad y el resultado del tratamiento [Tuberculosis in children and adolescents in Ecuador: analysis of reporting, disease characteristics and treatment outcome]. Tuberculose em crianças e adolescentes no

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

- Ecuador: análise da notificação, características da doença e resultados do tratamento]. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e104. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2019.104.
5. Cevallos J. Factores de riesgos que influyen en la adherencia al tratamiento de la tuberculosis. 2018; Available from: <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/1358/1/UNESUM-ECUADOR-ENFERMERIA-2018-30.pdf>
 6. Evaluación de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones. Ecuador 2017. © Ministerio de Salud, Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo, Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=inmunizaciones&alias=673-evaluacion-de-la-estrategia-nacional-de-inmunizaciones-ecuador-2017&Itemid=599
 7. CEPAL. Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). 2020. Available from: <https://www.cepal.org/es/temas/agenda-2030-desarrollo-sostenible/objetivos-desarrollo-sostenible-ods>
 8. Porras Oscar, Abdelnour Arturo, Artavia Efraín, Baltodano Aristides, Barrantes Mario, Fernandez Julia et al. Esquema de vacunación para el grupo de edad de 0-18 años. Acta Med. Costarric. 2006; 48(4): 204-207.
 9. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu G. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. MedRxiv. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
 10. Asociación Médica Mundial. Declaración De Helsinki. [Online].; 1964 [cited 2021]. Available from: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>
 11. Carriel J, Muñoz R, Delgado J. Estudio COVID-EC: ¿Por qué se justifica investigar las características clínicas de los pacientes COVID-19 en Guayaquil, Ecuador? Revista Ecuatoriana de Neurología. 2020; 29(1):10-11. Disponible en:

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

<http://revecuatneurologia.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00010.pdf>

12. Heuveline P. CEPAL, América Latina y el Caribe. Observatorio Demográfico 2020. [Online].; 2020; Available from: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/46640/5/S2000898_es.pdf
13. Kuroda N. Demand for BCG Vaccine Due to Unproven Claims of its Role in Preventing COVID-19 Is Causing Shortages of Vaccines for Infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jul;39(7):e159-e160. doi: 10.1097/INF.0000000000002724.
14. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):335-337. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y.
15. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). La equidad en la mira: la salud pública en Ecuador durante las últimas décadas. [Online].; 2007. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34945>
16. Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol.* 2020 Jun;17(6):316-317. doi: 10.1038/s41585-020-0325-9.
17. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual de vacunas para enfermedades inmunoprevenibles. Quito. 2019. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC_00063_2019%20OCT%2031.PDF
18. Miyasaka M. Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? *EMBO Mol Med.* 2020 Jun 8;12(6):e12661. doi: 10.15252/emmm.202012661.
19. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 28;117(30):17720-17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Nov 3;117(44):27741-27742.
20. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020 Nov;132(8):749-755. doi: 10.1080/00325481.2020.1786964.

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbilidad y mortalidad

21. Abbas AM, AbouBakr A, Bahaa N, Michael S, Ghobrial M, AbuElmagd ME, Ahmed OA, AbdelWahab RA, Shaltout AS. The effect of BCG vaccine in the era of COVID-19 pandemic. *Scand J Immunol.* 2020 Dec;92(6):e12947. doi: 10.1111/sji.12947.
22. David P, Shoenfeld Y. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) as a Protective Factor for COVID-19? *Isr Med Assoc J.* 2020 Aug;22(8):514-515.
23. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021; 65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
24. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, Joosten LAB, van der Meer JWM, Mhlanga MM, Mulder WJM, Riksen NP, Schlitzer A, Schultze JL, Stabel Benn C, Sun JC, Xavier RJ, Latz E. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6):375-388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
25. Walk J, de Bree LCJ, Graumans W, Stoter R, van Gemert GJ, van de Vegte-Bolmer M, Teelen K, Hermsen CC, Arts RJW, Behet MC, Keramati F, Moorlag SJCFM, Yang ASP, van Crevel R, Aaby P, de Mast Q, van der Ven AJAM, Stabel Benn C, Netea MG, Sauerwein RW. Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination. *Nat Commun.* 2019 Feb 20;10(1):874. doi: 10.1038/s41467-019-08659-3.
26. Netea MG, Latz E, Mills KH, O'Neill LA. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nat Immunol.* 2015 Jul;16(7):675-9. doi: 10.1038/ni.3178.
27. Shet A, Ray D, Malavige N, Santosham M, Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. *medRxiv* 2020.04.01.20049478; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>
28. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang SY, 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;23:89-100.e5.

Covid-19 y antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes del
cantón Jipijapa y su asociación a la morbimortalidad

29. Usher NT, Chang S, Howard RS, Martinez A, Harrison LH, Santosham M, et al. Association of BCG vaccination in childhood with subsequent cancer diagnoses: A 60-Year Follow-up of a clinical trial. *JAMA Network Open*. 2019;2:e1912014.
30. Abbott S, Christensen H, Lalor MK, Zenner D, Campbell C, Ramsay ME, et al. Exploring the effects of BCG vaccination in patients diagnosed with tuberculosis: Observational study using the Enhanced Tuberculosis. Surveillance system. *Vaccine*. 2019;37:5067-72

©2020 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).|