

# Vacuna BCG e indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada

TB vaccine and indicators of mortality and morbidity from COVID-19 in countries with a consolidated epidemic curve

Vacina BCG e indicadores de mortalidade e morbidade por COVID-19 em países com curva epidêmica consolidada

Vaccin BCG et indicateurs de mortalité et de morbidité dus au COVID-19 dans les pays à courbe épidémique consolidée

Baldómero Sánchez Barragán<sup>1</sup>,  María Isabel Avalos García<sup>2</sup>,  Katia Alejandra Castillo Castillo<sup>3</sup>,   
Samantha López Romero<sup>4</sup>,  Jennifer Sofía Sosa Marquina<sup>5</sup> 

DOI: 10.19136/hs.a19n3.3881

Artículo Original

Fecha de recibido: 1 de julio de 2020

Fecha de Aceptado: 31 de agosto de 2020

Autor de Correspondencia:

María Isabel Avalos García. Dirección postal: División Académica de Ciencias de la Salud,  
Av. Gregorio Méndez 2838-A Col. Tamulté. CP. 86100.

Villahermosa, Tabasco, México Correo electrónico: isaavalos67@hotmail.com

## Resumen

**Objetivo:** Señalar posible influencia de coberturas de vacunación con bacilos Calmette-Guérin (BCG) en indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19, en países con curva epidémica consolidada.

**Materiales y Métodos:** Se trata de un estudio ecológico mixto, del total de países que integran la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se eligieron aquellos con curva epidémica consolidada por COVID-19, actualizada al 1 de junio 2020 e información tomada de base de datos de vacunación 1980-2018 Estimates of National Immunization Coverage, ambas fuentes de OMS, contrastando las coberturas y políticas de vacunación universal e ingreso per cápita con letalidad, mortalidad e incidencia en 45 países que cumplieron con los criterios, aplicando medidas de asociación e impacto potencial: riesgo relativo (RR) reducción de riesgo (RDR), muertes prevenibles en vacunados (MEV%), casos prevenibles en vacunados (CEV%) con intervalo de confianza para tasas con 99% de significancia.

**Resultados:** Países con coberturas mayor de 60% y política actual de vacunación universal, en contraste con países con cero% coberturas, con reducción de indicadores de mortalidad y morbilidad: Letalidad 5.8-9.7%, mortalidad 883.8-937 por 106 ( $p < 0.01$ ) habitantes, incidencia 4,260-4,351.6 por 105 ( $p < 0.01$ ) habitantes; incremento de: MEV% 94.1-99.8% ( $p < 0.01$ ) y CEV% 96.9-99.6% ( $p < 0.01$ ). El mayor contraste de indicadores fue para países con ingreso medio bajo e ingreso medio alto. Países con coberturas menor de 60% contra cero % coberturas (ambos grupos con altos ingresos) con reducción (excepto Letalidad): Letalidad 1.861 a -4.703 % ( $p > 0.01$ ), mortalidad 774.3-827.8 por 106 ( $p < 0.01$ ) habitantes, incidencia 4,193.13-4,212.93 por 105 ( $p < 0.01$ ) habitantes, incremento de: MEV% 82.5-88.2% ( $p < 0.01$ ), CEV% 96.0-96.5% ( $p < 0.01$ ). También mayor diferencia de indicadores para países con coberturas cercanas al 60%, con política de vacunación universal actual.

**Conclusiones:** Los países con coberturas de vacunación con BCG superior a 60% con mantenimiento de políticas de vacunación universal, tienen mayor reducción de indicadores de mortalidad, morbilidad por COVID-19 e incremento significativo de casos y muertes evitadas sugiriendo posible influencia por vacunación entre otros factores.

**Palabras clave:** Vacuna BCG; mortalidad; morbilidad; COVID-19.

<sup>1</sup>Doctor en Ciencias de la Salud, Profesor Investigador de Tiempo Completo de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>2</sup>Doctora en Ciencias de la Salud, Profesora Investigadora de Tiempo Completo de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>3</sup>Licenciada en Enfermería, Estudiante de Maestría en Salud Pública de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>4</sup>Licenciada en Nutrición, Estudiante de Maestría en Salud Pública de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>5</sup>Médico Pasante de la Licenciatura Médico Cirujano de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México.

## Abstract

**Objective:** Indicate the possible influence of vaccination coverage with Calmette-Guérin bacilli (BCG) on indicators of mortality and morbidity from COVID-19 in countries with a consolidated epidemic curve. of association and potential impact: relative risk (RR)

**Materials and methods:** This is a mixed ecological study of all the countries that make up the World Health Organization (WHO). Those with an epidemic curve consolidated by COVID-19 updated to June 1, 2020 and information taken from the vaccination database 1980-2018 Estimates of National Immunization Coverage, both sources of WHO, were chosen, contrasting the coverage and policies of universal vaccination and income per capita with lethality, mortality and incidence in 45 countries that met the criteria applying measures of association and potential impact: relative risk (RR), risk reduction (RDR), preventable deaths in vaccinated (MEV%), preventable cases in vaccinated (CEV%) with confidence interval for rates with 99% significance.

**Results:** Countries with coverage greater than 60% and current universal vaccination policy in contrast to countries with zero% coverage, with reduction in mortality and morbidity indicators: Mortality 5.8-9.7%, mortality 883.8-937 per 106 ( $p < 0.01$ ) inhabitants, incidence 4,260-4,351.6 per 105 ( $p < 0.01$ ) inhabitants; Increase of: MEV% 94.1-99.8% ( $p < 0.01$ ) and CEV% 96.9-99.6% ( $p < 0.01$ ). The greatest contrast of indicators were for countries with lower middle income and upper middle income. Countries with coverage less than 60% versus zero% coverage (both groups with high incomes) with reduction (except case fatality): case fatality -1.861 to -4.703% ( $p > 0.01$ ), mortality 774.3-827.8 per 106 ( $p < 0.01$ ) inhabitants, incidence 4,193.13- 4,212.93 per 105 ( $p < 0.01$ ) inhabitants, increase of: MEV% 82.5-88.2% ( $p < 0.01$ ), CEV% 96.0-96.5 ( $p < 0.01$ ). Also greater difference of indicators for countries with coverage close to 60% with current universal vaccination policy.

**Conclusions:** Countries with BCG vaccination coverage greater than 60% with maintenance of universal vaccination policies, have a greater reduction in mortality indicators, morbidity from COVID-19 and a significant increase in cases and deaths, suggesting possible influence by vaccination among other factors.

**Key words:** BCG vaccine; mortality; morbidity; COVID-19

## Resumo

**Objetivo:** Indique a possível influência da cobertura vacinal com bacilos de Calmette-Guérin (BCG) nos indicadores de mortalidade e morbidade do COVID-19 em países com uma curva epidêmica consolidada.

**Materiais e métodos:** É um estudo ecológico misto do número total de países que compõem a Organização Mundial da Saúde (OMS). Aqueles com uma curva epidêmica consolidada pelo COVID-19 atualizada para 1º de junho de 2020 e informações retiradas do banco de dados de vacinação 1980-2018, foram escolhidas as Estimativas de Cobertura Nacional de Imunizações, ambas as fontes da OMS, contrastando a cobertura e as políticas de vacinação universal e renda. per capita com letalidade, mortalidade e incidência em 45 países que atenderam aos critérios de aplicação de possíveis medidas de associação e impacto: risco relativo (RR), redução de risco (RDR), mortes evitáveis em vacinados (MEV%), casos evitáveis em vacinados (CEV%) com intervalo de confiança para taxas com significância de 99%.

**Resultados:** Países com cobertura superior a 60% e política atual de vacinação universal em contraste com países com cobertura zero, com redução nos indicadores de mortalidade e morbidade: Mortalidade 5,8-9,7%, mortalidade 883,8-937 por 106 ( $p < 0,01$ ) habitantes, incidência 4,260-4,351,6 por 105 ( $p < 0,01$ ) habitantes; Aumento de: MEV% 94,1-99,8% ( $p < 0,01$ ) e CEV% 96,9-99,6% ( $p < 0,01$ ). O maior contraste de indicadores ocorreu nos países com renda média baixa e renda média alta. Países com cobertura inferior a 60% versus zero% (ambos os grupos com renda alta) com redução (exceto casos fatais): casos fatalidade -1,861 a -4,703% ( $p > 0,01$ ), mortalidade 774,3-827,8 por 106 habitantes ( $p < 0,01$ ), incidência 4,193,13- 4,212,93 por 105 ( $p < 0,01$ ) habitantes, aumento de: MEV% 82,5-88,2% ( $p < 0,01$ ), CEV% 96,0-96,5% ( $p < 0,01$ ). Também maior diferença de indicadores para países com cobertura perto de 60% com a atual política universal de vacinação.

**Conclusões:** Os países com cobertura vacinal para BCG superior a 60% com manutenção de políticas universais de vacinação apresentam maior redução nos indicadores de mortalidade, morbidade por COVID-19 e um aumento significativo de casos e mortes evitaram sugerir uma possível influência através da vacinação, entre outros fatores.

**Palavras Chave:** vacina BCG; mortalidade; morbidade; COVID-19.

## Resumé

**Objetivo:** Indicar l'influencia posible de la cobertura vacinal por los bacilos de Calmette-Guérin (BCG) sobre los indicadores de mortalidad y de morbilidad debidos al COVID-19, en los países con curva epidémica consolidada.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio ecológico mixto del número total de países que componen la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los países con curva epidémica consolidada para el COVID-19, actualizados al 1 de junio de 2020 y con información obtenida de la base de datos de vacunación 1980-2018. Las estimaciones de la cobertura vacinal nacional, de ambas fuentes de la OMS, se compararon con las políticas de cobertura y de vacunación universal y de ingreso por habitante con letalidad, mortalidad e incidencia en 45 países que cumplían los criterios, aplicando medidas de asociación e impacto potencial: riesgo relativo (RR) reducción del riesgo (RDR), muertes evitables entre los vacunados (MEV%), casos evitables entre los vacunados (CEV%) con intervalo de confianza para tasas de significación de 99%.

**Resultados:** Países con una cobertura superior al 60% y política de vacunación universal actual, a diferencia de los países con una cobertura de 0%, con una reducción de los indicadores de mortalidad y morbilidad: letalidad 5,8-9,7%, mortalidad 883,8-937 por 106 ( $p < 0,01$ ) habitantes, incidencia 4 260-4 351,6 por 105 ( $p < 0,01$ ) habitantes; aumento de: MEV% 94,1-98,8% ( $p < 0,01$ ) y CEV% 96,9-99,6% ( $p < 0,01$ ). El contraste de indicadores más marcado concernía a los países con ingreso intermedio de la franja inferior y a ingreso intermedio de la franja superior. Países con una cobertura inferior al 60% frente a una cobertura de 0% (los dos grupos de ingreso elevado) con reducción (salvo muertes): letalidad -1,861 a -4,703% ( $p > 0,01$ ), mortalidad 774,3-827,8 por 106 ( $p < 0,01$ ) habitantes, incidencia de 4193,13 a 4212,93 por 105 habitantes ( $p < 0,01$ ), aumento de: MEV% 82,5-88,2% ( $p < 0,01$ ), CEV% 96,0-96,5% ( $p < 0,01$ ). Existe también una mayor diferencia de indicadores para los países con una cobertura cercana al 60%, con una política de vacunación universal actual.

**Conclusiones:** Los países con una cobertura vacinal BCG superior al 60% con el mantenimiento de políticas de vacunación universal, obtienen una mayor reducción de los indicadores de mortalidad, de la morbilidad debidos al COVID-19 y un aumento significativo de los casos y de las muertes evitadas, sugiriendo una influencia posible de la vacunación entre otros factores.

**Palabras clave:** vacuna BCG; mortalidad; morbilidad; COVID-19.

## Introducción

Al inicio de diciembre de 2019, se presentaron los primeros casos de COVID-19 en Wuhan provincia de Hubei China. Aunque en el caso 1 no se encontró relación con el mercado de mariscos Huanan, en la mayoría de los casos posteriores el común denominador fue la exposición a dicho establecimiento<sup>1</sup>. Después existió una rápida dispersión en forma de brotes familiares y comunitarios en diversas localidades, provincias de China y varios países<sup>1,2,3</sup>. En enero 12 de 2020, China notifica que ha descubierto un nuevo Coronavirus de pacientes de Wuhan, con similitud con SARS-CoV<sup>4</sup> y hace pública la secuencia genética. El día 22, se confirma el primer caso fuera de China, en Tailandia; transmisión entre humanos. El 30 enero, la OMS declara emergencia mundial y para el 11 de marzo como pandemia<sup>3</sup>.

Al 13 de junio de 2020, en el mundo se tiene un acumulado total (casos nuevos en las últimas 24 horas) de 7,553,182 casos (142,672) y 423,349 muertes (5,055) con letalidad de 5.6%<sup>5</sup>. Por regiones, los casos acumulados y nuevos en las últimas 24 horas son mayor en las Américas<sup>5</sup>.

En México, el 27 de febrero se notifica el primer caso confirmado importado de Italia, se da inicio a la fase 1. En marzo 18, se presenta la primera defunción. En marzo

23 inicia la transmisión local y arranca la Jornada de Sana Distancia<sup>6</sup>.

Para marzo 24, pasa a fase 2, en abril 1 se declara fase de emergencia y en abril 21 se declara fase 3<sup>6</sup>. Del 31 de diciembre de 2019, que se informa del brote de 27 casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan China, al 15 de junio de 2020 han transcurrido 167 días<sup>6</sup>.

México, al corte del 13 de junio de 2020 se tiene a nivel nacional un acumulado de 142,690 casos y 16,872 defunciones, letalidad 11.8% por COVID-19<sup>7,8</sup>. Una incidencia acumulada de 111.66 por 100 mil habitantes; donde la Ciudad de México y Tabasco, presentan mayores incidencias de 398.66 y 251.88 por 100 mil habitantes respectivamente<sup>8</sup>.

Desde el inicio de la pandemia los casos graves y fatales se han asociado a las comorbilidades crónicas y edad dentro y fuera de México<sup>1,2,6</sup>, siendo las interacciones sociales las que condicionan mayor transmisión<sup>2</sup>, estos factores son las condicionantes principales de la presentación de casos, gravedad y fatalidad de los mismos, que aunado a las estrategias de búsqueda de casos y criterios para la aplicación de pruebas diagnósticas son determinantes en la dispersión y magnitud de incidencia de casos y muertes<sup>6</sup>.

La vacuna con bacilos Calmette-Guérin (BCG), se deriva de una cepa de *Mycobacterium bovis* aislada en la leche de una vaca con mastitis tuberculosa. Fue gracias a los trabajos de Calmette y Guérin, iniciados desde principios de 1900, que se pudo tener disponible en 1921<sup>9</sup>. Actualmente se aplica a más de 100 millones de recién nacidos cada año; es relativamente inocua con 100 años de historia para prevenir tuberculosis<sup>9</sup>.

Existen múltiples evidencias que sugieren protección heteróloga o inmunidad no específica de las vacunas con microorganismos vivos atenuados<sup>10-15</sup>. La vacuna BCG centenaria en la protección contra tuberculosis, se señala que puede disminuir el riesgo de morir 30-50% por todas las causas en niños, extendiéndose 2-5 años<sup>10</sup>. Ensayos clínicos informan protección heteróloga de 6-72% y de 2-95% en trabajos observacionales<sup>10</sup>. Diversos estudios señalan, disminución de la posibilidad de morir por todas las causas conferidas por BCG, en niños<sup>10,11,13,14</sup>.

En un macro estudio con 152,322 niños de varios países, la inmunización con BCG los autores indican reducción del riesgo de enfermar por infecciones respiratorias bajas del 17-37 %<sup>14</sup>. La protección heteróloga se ha informado desde virus respiratorios, fiebre amarilla, lepra, leishmaniasis, malaria, parasitosis intestinal y esquistosomiasis<sup>10-15</sup>. Las investigaciones señalan que, entre los mecanismos se encuentran la inmunidad innata confiriendo memoria con reprogramación epigenética y metabólica, participando macrófagos lincocitos T y B en consecuencia inmunidad innata entrenada<sup>10-15</sup>.

BCG puede inmunizar y elevar las defensas en animales viejos<sup>16</sup>, confiere protección a personas ancianas contra infecciones agudas de vías superiores, guardando correlación con el diámetro de la infiltración y la cicatriz<sup>17</sup>. Diversos trabajos señalan posible protección heteróloga de la vacuna BCG contra COVID-19<sup>18-25</sup>.

La morbilidad, mortalidad y letalidad por COVID-19, se ha informado es significativamente mayor en países europeos sin política de vacunación universal, también llamada nacional con BCG, en comparación con los que sí la tienen<sup>18</sup>, de manera semejante los casos y muertes en proporción a su población también fue mayor en los países sin ésta<sup>21</sup>.

Los patrones de transmisión de SARS-CoV-2 diferente, en los distintos países pueden estar condicionado por las políticas universales de vacunación con BCG, por la capacidad de la vacuna para conferir inmunidad heteróloga<sup>19</sup>. Algunos autores señalan que mientras no se cuente con una vacuna específica para el nuevo virus, la población más susceptible pudiera ser vacunadas con BCG para lograr protección heteróloga<sup>19,22</sup>, confiriendo mayor potencia estímulo inmunizante las cepas tempranas como

las de Japón y Rusia<sup>19</sup>, dicha estrategia sería recomendable para el personal sanitario de primera línea y otras personas de mayor riesgo<sup>19,22</sup> posiblemente sea más recomendable la cepa Tokio<sup>22</sup>.

Evidencias epidemiológicas sugieren que las diferencias de morbilidad y mortalidad entre países pueden ser explicadas por las políticas de vacunación universal con BCG. Estos autores señalan que sus resultados indican que la vacunación con BCG reduce significativamente la mortalidad asociada a COVID-19<sup>20</sup>. La inmunidad entrenada inducida por BCG podría reducir la viremia por SARS-CoV-2 y en consecuencia los casos graves, biológico utilizado rutinariamente contra cáncer de vejiga<sup>22</sup>. OMS está probando con ensayos clínicos en cohortes seleccionadas esta relación<sup>24</sup>.

La esperanza de protección de la vacuna con bacilos Calmette-Guérin contra SARS-CoV-2<sup>23,24,25</sup>, ha motivado que se estén desarrollando varios ensayos clínicos controlados<sup>25</sup>, incluso se está realizando uno en personas más susceptibles de Tabasco, México.

Los estudios epidemiológicos relacionados con la protección de BCG contra COVID-19, se han efectuado al principio o en el propio clímax de la pandemia de cada país, actuando estas situaciones como factores de confusión entre otros, por ello nuestro trabajo está encaminado aquellos países con curva epidémica consolidada.

Objetivo. Señalar posible influencia de coberturas de vacunación con bacilos Calmette-Guérin (BCG) en indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada.

## Materiales y Métodos

Se trata de un estudio ecológico mixto; del total de países que integran la Organización Mundial de la Salud (OMS) se eligieron aquellos con curva epidémica consolidada, es decir que ya haya transcurrido la primera ola epidémica, cuyo descenso se mantenga horizontal al nivel de fase inicial de la pandemia por COVID-19. Curva actualizada al 1 de junio 2020<sup>26,27</sup> así como haber transcurrido al menos 3 meses entre el reporte de los primeros casos y su consolidación. Además, contarán estos países con información de coberturas de vacunación con bacilos Calmette-Guérin (BCG) tomada de base de datos de vacunación 1980-2018 Estimates of National Immunization Coverage<sup>28</sup>, ambas fuentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Excluyéndose aquellos países y territorios con curva epidémica similar a la señalada, pero con aislamiento geográfico o notificación no confiable e información no disponible de coberturas del biológico señalado.

Entendiéndose como aislamiento geográfico aquellos distantes, difícil comunicación y con poca interacción con los países escenario de la pandemia, y notificación no confiable aquellos con información inconsistente.

En los países seleccionados, el punto de corte para determinar cobertura fue de cero y más, siempre y cuando estuviera en la base señalada. En cada país de la cobertura estimada anual por OMS, 1980-2018, se calculó cobertura promedio de periodo por país y luego por grupo de países.

De las 6 regiones OMS, en 2 algunos países cumplieron con los criterios; Región Pacífico Occidental (WPR)<sup>26</sup>: 6 países y Región Europea (EUR)<sup>27</sup>: 39 países.

Se integraron 6 grupos de países figura 1 coberturas mayor (>) 60%: ingresos medio bajo 3, ingresos medio altos 7, altos ingresos 10, coberturas igual o mayor ( $\geq$ ) 40 e igual o menor ( $\leq$ ) 60%: altos ingresos 5, coberturas menor (<) 33%: altos ingresos 7 y cero coberturas: altos ingresos 13 países. Ningún país de bajos ingresos cumplió con los criterios de selección.

Contrastando las coberturas<sup>28</sup>, políticas de vacunación BCG<sup>29</sup> e ingreso per cápita US\$<sup>30</sup> con letalidad cruda (L), tasa de mortalidad cruda acumulada (TMCA) por 10<sup>6</sup> habitantes y tasa de incidencia cruda acumulada (TICA) por

10<sup>5</sup> habitantes por COVID-19 en 45 países que cumplieron con los criterios.

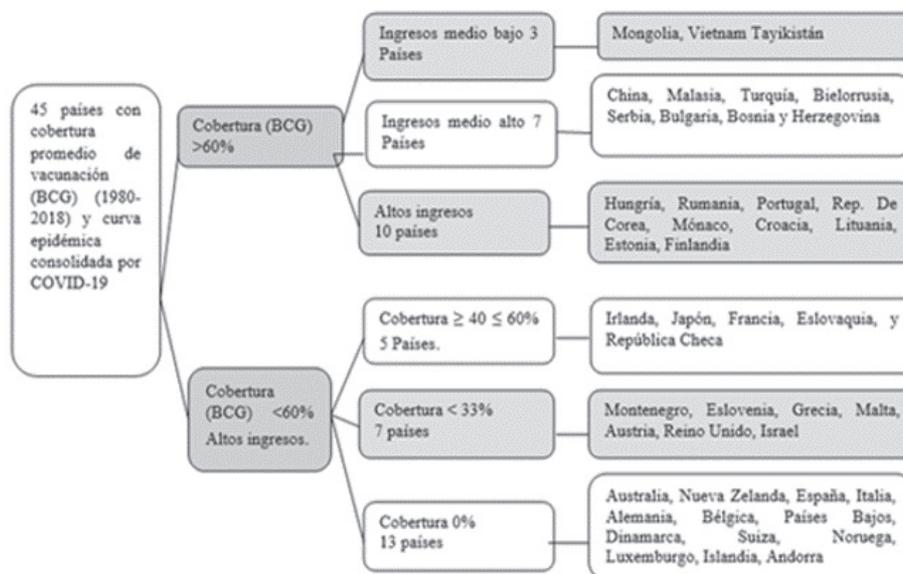
Mongolia y Vietnam, al corte de la información tenían cero muertes por COVID-19, se le asignó 1 por ser el más cercano al cero. Mortalidad e incidencia acumulada, para los países de la región WPR, fue calculada con casos y muertes informada por OMS<sup>26</sup> y población obtenida de Economía y Datos de los países 2020<sup>31</sup>.

Las variables fueron analizadas con medidas de asociación e impacto potencial: riesgo relativo (RR), reducción de riesgo (RDR), muertes prevenibles en vacunados (MEV%), casos prevenibles en vacunados (CEV%) con intervalo de confianza para tasas con 99% de significancia, con fórmulas para tasas 2 ( $t_2$ ) construidas con más y menos 100 casos<sup>32</sup>. Tomándose como tasa 1 ( $t_1$ ) al grupo de países con cero coberturas y  $t_2$  países con coberturas.

Fórmulas para medidas de impacto potencial utilizadas<sup>32</sup>.  
 $RDR = t_1 - t_2$

Muertes y casos prevenibles o evitados atribuibles a la vacunación=  $MEV\% = (RDR/t_1)100$  donde  $t_1$  tasa de mortalidad.  $CEV\% = (RDR/t_1)100$  donde  $t_1$  se refiere tasa de incidencia.

**Figura 1.** Países con cobertura promedio de vacuna con bacilos Calmette- Guérin (BCG) y curva epidémica de Covid-19 consolidada actualizada al 01 de junio 2020.



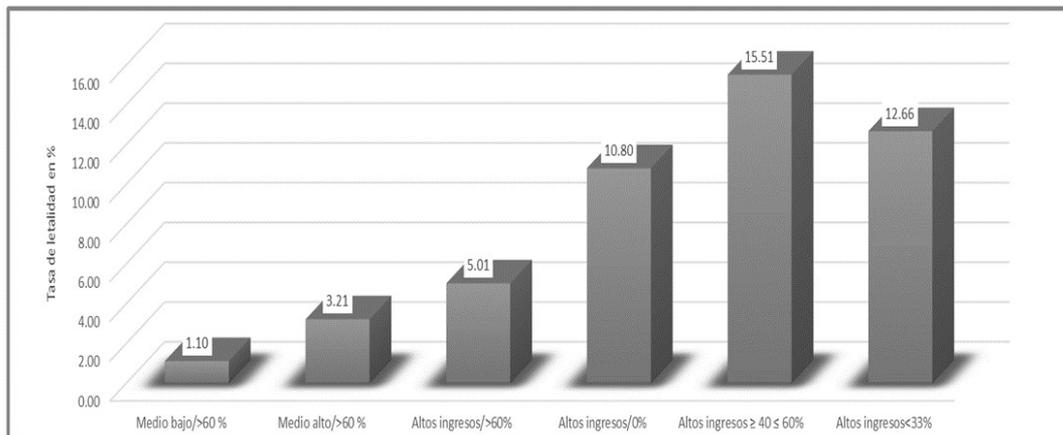
Fuente: Elaboración propia con datos OMS y Atlas Mundial de BCG.

## Resultados

Países con coberturas mayor de 60% y política actual de vacunación universal, en contraste con países con cero% coberturas, la reducción de indicadores de mortalidad y morbilidad e incremento de muertes y casos prevenibles o evitados atribuible a vacunación con BCG es amplia y significativa ( $p<0.01$ ) principalmente en países de ingreso medio bajo e ingreso medio alto (figuras 2- 6).

En países con coberturas menor de 60% contra cero % coberturas (ambos grupos con altos ingresos), con reducción (excepto letalidad con comportamiento similar  $p> 0.01$ ) de tasa de mortalidad e incidencia e incremento de muertes y casos prevenibles ( $p<0.01$ ) a favor de los vacunados, con mayores diferencias para coberturas cercanas al 60 % ( $p<0.01$ ), (figuras 2-6).

**Figura 2** Tasa de letalidad cruda acumulada de COVID-19 por ingreso per cápita y cobertura promedio de vacunación con BCG, 1980-2018 en 45 países con curva epidémica consolidada primera ola.

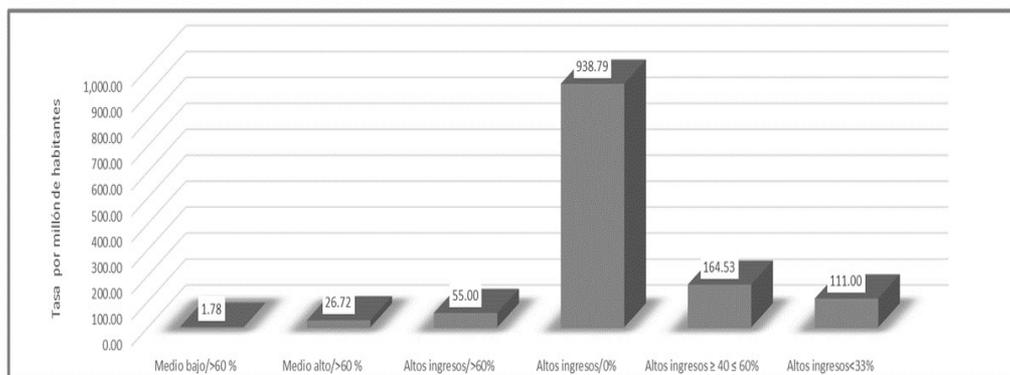


### Ingreso per cápita y cobertura (%) de vacunación con BCG por grupos de países.

#### Letalidad ( $p<0.01$ ) excepto coberturas <60% ( $p>0.01$ )

Fuente: Elaboración propia con datos de OMS, sobre coberturas de vacunación por país 1980-2018 e información de COVID-19 actualizada al 01 de junio 2020.

**Figura 3.** Tasa de mortalidad cruda acumulada de COVID-19 por ingreso per cápita y cobertura promedio de vacunación con BCG, 1980-2018 en 45 países con curva epidémica consolidada primera ola.

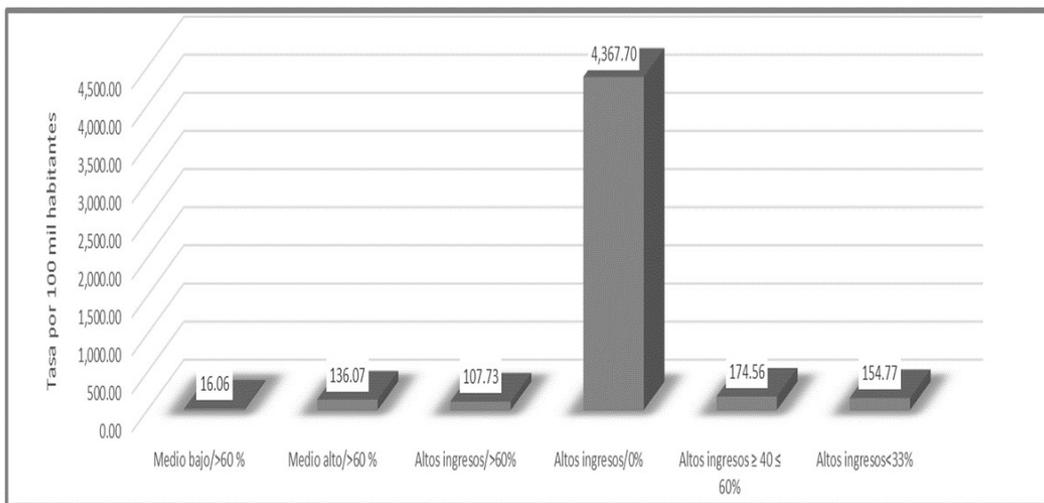


### Ingreso per cápita y cobertura (%) de vacunación con BCG por grupos de países.

#### Mortalidad ( $p<0.01$ ).

Fuente: Elaboración propia con datos de OMS, sobre coberturas de vacunación por país 1980-2018 e información de COVID-19 actualizada al 01 de junio 2020.

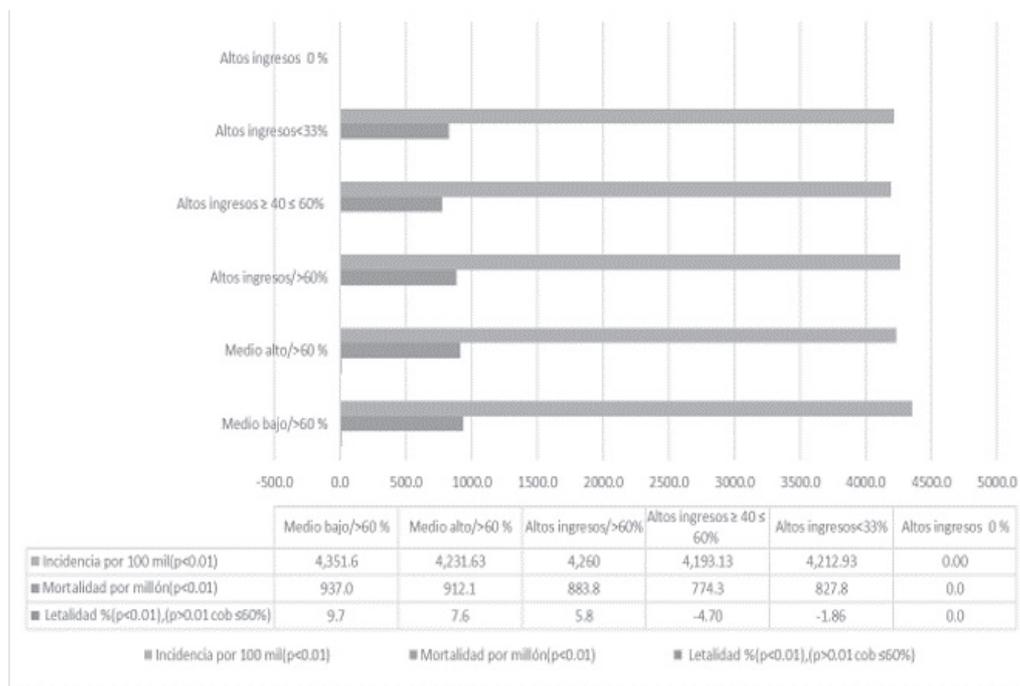
**Figura 4.** Tasa de incidencia cruda acumulada de COVID-19 por ingreso per cápita y cobertura promedio de vacunación con BCG, 1980-2018 en 45 países con curva epidémica consolidada primera ola.



**Ingreso per cápita y cobertura (%) de vacunación con BCG por grupos de países. Incidencia (p<0.01).**

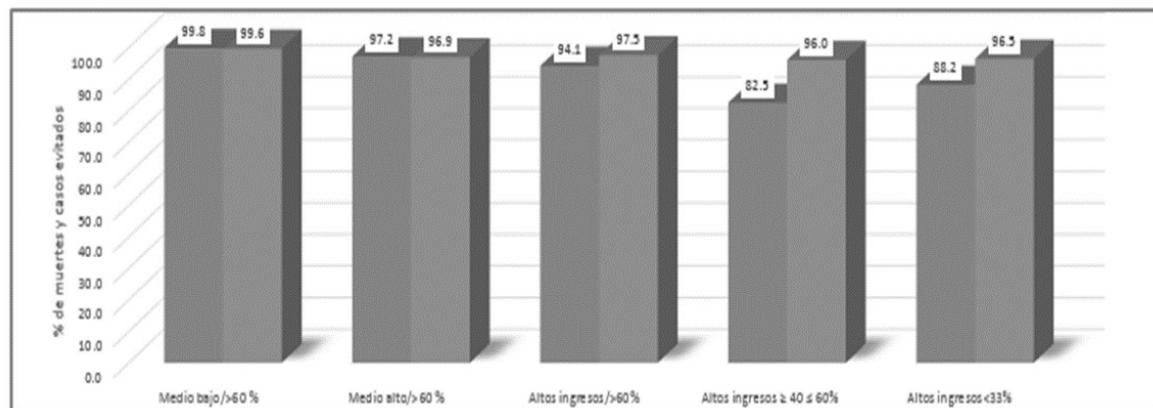
Fuente: Elaboración propia con datos de OMS, sobre coberturas de vacunación por país 1980-2018 e información de COVID-19 actualizada al 01 de junio 2020.

**Figura 5.** Reducción de riesgo (RDR) de letalidad, mortalidad e incidencia por COVID-19 por ingreso per cápita y cobertura promedio de vacunación con BCG, 1980-2018 en 45 países con curva epidémica consolidada primera ola.



Fuente: Elaboración propia con datos de OMS, sobre coberturas de vacunación por país 1980-2018 e información de COVID-19 actualizada al 01 de junio 2020.

**Figura 6.** Muertes y casos de COVID-19 evitados atribuibles a vacunación por ingreso per cápita y cobertura promedio de vacunación con BCG, 1980-2018 en 32 países con referencia a 13 países con cero cobertura, ambos con curva epidémica consolidada primera ola.



### Ingreso per cápita y cobertura) de vacunación con BCG por grupos de países.

Fuente: Elaboración propia con datos de OMS, sobre coberturas de vacunación por país 1980- 2018 e información de COVID-19 actualizada al 01 de junio de 2020.

MEV% Muertes evitadas( $p<0.01$ ). CEV%: Casos evitados ( $p<0.01$ ).

Ahora bien, sí a estos 13 países con altos ingresos y cero coberturas de vacunación con BCG, se les hubiera vacunado con coberturas de 79.7% (grupo de países con mejor cobertura) en el periodo señalado, la mortalidad posiblemente se hubiese reducido 912.061 por  $10^6$ ( $p<0.01$ ) habitantes, incidencia 4,231.627 por  $10^5$ ( $p<0.01$ ) habitantes. También probablemente se podrían haber evitado 97.153 %( $p<0.01$ ) muertes y 96.885 % ( $p<0.01$ ) de casos en población vacunada.

### Discusión

El presente trabajo muestra datos que sugieren que los indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19, son menores en países con vacunación universal con BCG en la infancia, en concordancia con otros trabajos<sup>19-24,33</sup>.

Nosotros encontramos que el grupo de países con cero cobertura tienen de 5.8 a 9.7 % ( $p<0.01$ ), de 883.8 a 937.0 ( $p<0.01$ ) y 4,260.0 a 4,351.6 ( $p<0.01$ ) veces más letalidad, mortalidad e incidencia por millón y por 100 mil habitantes, en comparación con el grupo de países con coberturas de vacunación con BCG mayor de 60%, acentuándose estas diferencias más aun países con ingreso medio bajo e medio alto, posiblemente también por coincidir con menor comorbilidades de enfermedades inflamatorias<sup>36</sup>.

En este mismo contexto en base a la razón de tasas, nuestros hallazgos muestran excesos de tasas crudas acumuladas

de letalidad 116-878 %( $p<0.01$ ), mortalidad 1,607-52,780 %( $p<0.01$ ) y morbilidad 3,954-27,091 %( $p<0.01$ ), diferencias aún mayores que otros trabajos<sup>19,20</sup>.

Portugal y Finlandia con altos ingresos, con coberturas mayores de 60% en el periodo señalado, tienen menores indicadores de mortalidad y morbilidad que España, Italia y Países Bajos entre otros ( $p<0.01$ ) en correspondencia con otros autores<sup>19-21</sup>. Finlandia dejó de vacunar en el 2005<sup>29</sup>.

Contraste que se mantuvo, aunque de menor magnitud en el grupo de países con coberturas igual o menor al 60%, excepto para la letalidad que tuvo comportamiento similar. Diferencias más amplias de estos indicadores que las reportadas por otros autores en pleno epicentro de la pandemia<sup>19-21,23</sup>.

También nuestro estudio muestra un elevado porcentaje de muertes y casos de COVID-19 evitados, atribuibles posiblemente por influencia de vacunación con BCG.

Medir el impacto de vacunación con curva epidémica consolidada en la primera ola, tiene ventajas sobre curva en evolución donde no está claro su comportamiento, posiblemente a esto se deba el mayor contraste de indicadores de mortalidad y morbilidad de nuestro trabajo a diferencia de otros autores<sup>19-21,23,33</sup>. Diversos trabajos señalan que dichas diferencias pueden ser atribuidas a las políticas de vacunación universal entre países entre otros factores<sup>19-21,23,33</sup>.

En un estudio reciente, los autores analizaron el comportamiento de tasas de casos y muertes por COVID-19 en los primeros 30 días de la pandemia y la vacunación obligatoria también llamada universal con BCG a partir del 2000 en varios países; señalando que la vacunación obligatoria con este biológico predice el aplanamiento de la curva epidémica por COVID-19<sup>33</sup>.

La gravedad por COVID-19, se relaciona con grado de inflamación pulmonar progresiva y posible sepsis. La inmunidad innata entrenada puede disminuir la inflamación y sepsis pulmonar, en este sentido algunos autores señalan que las vacunas atenuadas como la triple viral (sarampión, parotiditis y rubeola) podría proteger contra SARS-CoV-2, teniéndose en este mismo sentido la BCG<sup>34</sup>.

Kaufmann *et al* 2018, señalan haber identificado el mecanismo por el cual la BCG educa a las células madres hematopoyéticas para inducir y mantener su capacidad protectora, con memoria de los fagocitos mononucleares contra una bacteria patógena virulenta, induciendo inmunidad innata entrenada demostrado experimentalmente en ratones<sup>35</sup>.

La transmisión, dispersión y espectro clínico de SARS-CoV-2, es multifactorial destacando las comorbilidades crónicas (hipertensión, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, cardiovasculares y cáncer entre otras), edad avanzada y sexo determinantes para enfermar y morir<sup>1,2,6</sup>.

Diversos autores señalan que estas enfermedades crónicas incluyendo enfermedades neurodegenerativas, tienen en la actualidad comportamiento epidémico en el mundo occidental, denominándolas epidemias modernas, todas ellas cursan con alteración del microbioma y permeabilidad intestinal condicionando inflamación sistémica<sup>36</sup>.

Los antimicrobianos condicionan verdadero incendio intestinal y cerebral, generando lluvias de citosinas inflamatorias que alcanzan todos los órganos<sup>36</sup>, entre ellos el pulmón<sup>37</sup>.

La terapia antituberculosa altera el microbiota intestinal. En ratones estos fármacos alteran el metabolismo alveolar con declinación de la actividad bactericida<sup>37</sup>.

La disbiosis intestinal promueve fenotipo de macrófagos pro alérgico pulmonar, con incremento del riesgo de inflamación patológica<sup>37</sup>. Está claro la relación del microbiota del intestino con las enfermedades pulmonares. La diversidad del microbiota disminuye con la edad. La mortalidad por COVID-19 es mayor en la vejez, por lo que el microbiota puede estar involucrada<sup>38</sup>.

En COVID-19 los antivirales y antiinflamatorios que comprometen las respuestas inmunitarias de la inmunidad innata y adaptativa, incrementan la posibilidad de recurrencia de la enfermedad por reinfección<sup>39</sup>, en similitud con las terapias antituberculosas efectivas que incrementan el riesgo de reactivación y/o reinfección tuberculosa<sup>37</sup>.

La inflamación semejante a la sepsis o a tormenta de citosinas, producto de hiper estimulación del sistema inmune innato, aunado a la inhibición de la respuesta inmune adaptativa, condiciona que COVID-19 sea mortal para los ancianos o personas con comorbilidades, siendo los hombres más susceptibles que las mujeres<sup>39</sup>.

COVID-19 debe ser considerada como enfermedad inflamatoria, cuyas terapias deberían centrarse en inmunoterapia pasiva, como el plasma de pacientes convalecientes y antiinflamatorios específicos que no comprometan el sistema inmunitario, combinación esperanzadora<sup>39</sup>. En este sentido la BCG tiene papel de inmunomodulador<sup>21</sup> y fortalece la inmunidad innata entrenada<sup>10-15,19-24</sup>.

Las enfermedades crónicas degenerativas y cáncer son enfermedades altamente inflamatorias<sup>36</sup>, posiblemente haciendo sinergia con la infección por SARS-CoV-2, generando casos críticos y muerte<sup>39</sup>.

Las enfermedades crónicas pueden haber actuado como factores de confusión en nuestro trabajo, y esto esté condicionando la baja carga de morbilidad y mortalidad en ciertos países.

La utilización de tasas globales crudas sin ajustar, de letalidad, mortalidad e incidencia, es otra de las limitantes del estudio. Estos indicadores posiblemente fueron también influenciados por los criterios para enfrentar la pandemia entre países. No obstante, en países europeos con condiciones semejantes parece ser que la diferencia pudiera estar dada posiblemente por la vacunación con BCG como lo indican otros trabajos<sup>19,20,21</sup>.

La BCG no obstante de ser una vacuna relativamente inocua está contraindicada en condiciones de inmunosupresión grave por cualquiera causa, VIH/SIDA, embarazo y alergia a sus componentes<sup>9,20</sup>.

Las tasas crudas de letalidad, mortalidad y morbilidad, están influenciadas por múltiples factores desde edad, sexo, comorbilidades, entre otros, así como criterios de vigilancia epidemiológica, intensidad del distanciamiento social, diagnóstico, sensibilidad, especificidad y disponibilidad de las pruebas y manejo de casos<sup>1,2,6,33,39</sup>.

A mayores pruebas diagnósticas, se reduce la tasa cruda de letalidad por la mayor probabilidad de casos asintomáticos o no críticos, pudiendo representar hasta el 90% de las infecciones por SARS-CoV-2,<sup>39</sup> así como la tasa cruda de mortalidad al tener una atención más oportuna. En cambio, la tasa cruda de morbilidad proporcional a la población se incrementa.

De los tres indicadores la tasa cruda de mortalidad es la de mayor consistencia, ya que todos estos casos son de atención hospitalaria y los criterios de registro de defunciones son similares en los países, al seguir los lineamientos de la OMS<sup>3</sup>.

Las tasas crudas de letalidad y mortalidad se incrementan, con la edad, sexo, comorbilidades<sup>6</sup>, atención y terapia no apropiada, algunas resultan ser más dañinas que benéficas<sup>39</sup>. Por la naturaleza de nuestro estudio, estas variables no nos fue posible controlarlas y pueden estar distorsionando nuestros hallazgos.

En concordancia con otros autores de demostrarse dicha relación con ensayos clínicos controlados, mientras no se tenga una vacuna específica, la vacunación con BCG se puede convertir, en una buena herramienta para proteger a la población susceptible con factores de riesgo y personal de salud de primera línea<sup>19,22,33</sup>.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Conclusiones

A menor cobertura y ausencia de vacunación con bacilos de Calmette Guérin concomitantemente, se incrementan significativamente ( $p < 0.01$ ) las tasas crudas acumuladas por COVID-19 de: letalidad, mortalidad e incidencia, disminución de muertes y casos evitados atribuibles por vacunación, posiblemente por efectos de este biológico entre otros factores.

Nuestro trabajo señala que en los países con altos ingresos, la menor mortalidad e incidencia por COVID-19 se tiene en aquellos con mejores coberturas y mantenimiento de las políticas de vacunación universal con BCG en la infancia, en correspondencia con otros autores<sup>19-21</sup>.

A la luz de los resultados de nuestro estudio, la vacunación con BCG posiblemente junto con otros factores reduce la mortalidad y transmisión del SARS-CoV-2, en concordancia con otros trabajos<sup>21-22,33</sup>.

Los resultados más alentadores en este estudio con la vacunación con BCG, coinciden con coberturas mayores del 60% y mantener activo el programa de vacunación para todos, teniendo mejores indicadores en países de ingreso medio bajo lo que sugiere mayor efecto protector probablemente por vacunación aunado a menor prevalencia de enfermedades crónico degenerativas<sup>36</sup>.

En nuestro trabajo al manejar en cada país datos agrupados, como tasas globales crudas de letalidad, mortalidad e incidencia de casos, y no control de otras variables entre países que influyen en los indicadores señalados, genera varios factores de confusión y en consecuencia asociaciones no del todo válidas, constituyendo una de las principales limitaciones del estudio.

La relación entre vacunación con BCG y reducción de indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19, debe de ser demostrada con ensayos clínicos controlados que ya se están desarrollando<sup>25</sup>. En este contexto nuestro equipo está realizando uno.

De demostrarse esta relación, mientras no se disponga vacuna específica contra SARS-CoV-2, la vacunación con BCG podría ser una buena opción de protección, en concordancia con otros estudios<sup>19,22,33</sup>.

#### Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) . . Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
- Kamps BS, Hoffmann C. Covid Reference [Internet]. 4ta ed. 2020. 1–376 p. Disponible en: <https://amedeo.com/CovidReference04.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. 27 de abril. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>

5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). 2020;(June). Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200613-covid-19-sitrep-145.pdf?sfvrsn=bb7c1dc9\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200613-covid-19-sitrep-145.pdf?sfvrsn=bb7c1dc9_2)
6. Secretaría de Salud; Dirección General de Epidemiología. Octavo Informe Epidemiológico de la Situación de COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/558266/Informe\\_COVID-19\\_2020.06.15.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/558266/Informe_COVID-19_2020.06.15.pdf)
7. Secretaría de Salud; Dirección General de Epidemiología. Comunicado Técnico Diario COVID-19,2020/06/13 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informacion-internacional-y-nacional-sobre-nuevo-coronavirus-2019-ncov>
8. Secretaría de Salud; Dirección General de Epidemiología. COVID-19: Mapa interactivo de México, casos y tasas [Internet]. 13 Junio. 2020. Disponible en: <https://covid19.sinave.gob.mx/>
9. Abdallah, Abdallah; Behr MA. Evolution and Strain Variation in BCG. Strain Var Mycobacterium Tuberc Complex Its Role Biol Epidemiol Control [Internet]. 2017; Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64371-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64371-7_8)
10. Butkeviciute E, Jones CE, Smith SG. Heterologous effects of infant BCG vaccination: Potential mechanisms of immunity. Future Microbiol. 2018;13(10):1193–208. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb-2018-0026>
11. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R NM. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. 2019;12:1473–8. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(19\)30197-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(19)30197-1/fulltext)
12. 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 [Internet]. 2018;23(1):89-100.e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
13. de Bree LCJ, Koeken VACM, Joosten LAB, Aaby P, Benn CS, van Crevel R, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. Semin Immunol. 2018;39:35–43. Disponible en: [10.1016/j.smim.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002)
14. Hollm-Delgado M-G, Stuart EA, Black RE. Acute Lower Respiratory Infection Among Bacille Calmette-Guérin (BCG)–Vaccinated Children. Pediatrics [Internet]. el 30 de enero de 2014;133(1):e73–81. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2013-2218>
15. dos Santos JC, Vilela Teodoro Silva M, Ribeiro-Dias F, Joosten LAB. Non-specific effects of BCG in protozoal infections: tegumentary leishmaniasis and malaria. Clin Microbiol Infect. 2019;25(12):1479–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.002>
16. Komine-Aizawa S, Yamazaki T, Yamazaki T, Hattori S-I, Miyamoto Y, Yamamoto N, et al. Influence of advanced age on Mycobacterium bovis BCG vaccination in guinea pigs aerogenically infected with Mycobacterium tuberculosis. Clin Vaccine Immunol [Internet]. 2010/08/04. octubre de 2010;17(10):1500–6. Disponible en: <https://cvi.asm.org/content/17/10/1500>
17. Datau EA, Sultana A, Mandang VV V, Jim E. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccinations for The Prevention of Acute Upper Respiratory Tract Infection in The Elderly. Acta Med Indones [Internet]. 2011;185–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21979284/>
18. Hegarty PK, Sfakianos JP, Giannarini G, Dinardo AR, Kamat AM. COVID-19 and Bacillus Calmette-Guérin : What is the Link ? Eur Urol Oncol [Internet]. 2020;3(3):259–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.04.001>
19. M. Gursel IG. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? 2020;(January). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720305193?via%3Dihub>
20. Aaron Miller, Mac Josh Reandelar, Kimberly Fasciglione, Violeta Roumenova, Yan Li and GHO. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. Psychol Appl to Work An Introd to Ind Organ Psychol Tenth Ed Paul. 2012;53(9):1689–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
21. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination effecting the spread and severity of COVID-19? Allergy. 2020;(April):1–3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14344>

22. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10236):1545–6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4)
23. Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol* [Internet]. 2020;19. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41585-020-0325-9>
24. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Medicine in Drug Discovery BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19 : Hype or Hope ? *Med Drug Discov* [Internet]. 2020;7:100049. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100049>
25. Bosch J, Bosch D. ClinicaTrials.gov Search Results 06/22/2020. 2020;7-8 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2results?cond=COVID&term=Search=Search>
26. World Health Organization. COVID-19 Situation in WHO - Western Pacific Region. Last updated: 11:00,1 June 2020. [Internet]. June. 2020. Disponible en: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/wproccovid19/>
27. World Health Organization. COVID-19 situation in the WHO European Region. data as of: 01 June 2020, 10:00 (CET). June 2020. [Internet]. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>
28. World Health Organization; United Nations Children's Fund. Estimates of National Immunization Coverage. 2019;(July). Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-health/immunization/>
29. Public Health Agency of Canada. THE BCG WORLD ATLAS: A DATABASE OF GLOBAL BCG VACCINATION POLICIES AND PRACTICES [Internet]. 2nd Editio. 2017. Disponible en: <http://www.bcgatlas.org/>
30. Banco Mundial. PIB per cápita (US\$ a precios actuales). Datos sobre las cuentas nacionales del Banco Mundial y archivos de datos sobre cuentas nacionales de la OCDE [Internet]. 2018. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>
31. Expansión/Datosmacro.com. Economía y datos de los países [Internet]. 2020. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/paises>
32. Dever Alan G.E. Mediciones epidemiológicas. Capítulo 4. En Dever Alan G.E. *Epidemiología y Administración de Servicios de Salud*.1991 Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. pp 77-115.
33. Berg MK, Yu Q, Salvador CE, Melani I, Kitayama S. 2020. Mandated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. *Sci. Adv.* DOI:10.1126/sciadv.abc1463. Disponible en: <https://advances.sciencemag.org/content/early/2020/07/30/sciadv.abc1463/tab-pdf>
34. Fidel PL, Jr., Noverr MC. 2020. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 infection? *mBio* 11:e00907-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00907-20>. Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/11/3/e00907-20>
35. Kaufmann et al., 2018. BCG Educates Hematopoietic Stem Cells to Generate Protective Innate Immunity against Tuberculosis. *Cell* 172, 176–190 January 11, 2018<sup>a</sup> 2017 Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.031> Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2817%2931511-8>
36. Perlmutter, Loberg Kristin. Incendio intestinal y cerebral Capítulo 2. En Perlmutter David, Loberg Kristin. *Alimenta tu cerebro*. Editorial Grijalbo vital.2018: pp 57-89.
37. Khan, N., Mendonca, L., Dhariwal, A. et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Mucosal Immunol* 12, 772–783 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3>. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41385-019-0147-3>
38. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications.2020. *Virus Research*,285 198018. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170220304603?via%3Dihub>
39. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjilix MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *The Journal of Immunology*, 2020, 205: 12–19. doi: 10.4049/jimmunol.2000413. Disponible: <https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/205/1/12.full.pdf>