



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

**"CAMBIO EN EL NIVEL CITOCINAS DE PERFIL TH1 EN  
PERSONAL SANITARIO REVACUNADO CON BCG Y VACUNADO  
CONTRA SARS-COV-2 RESPECTO A UN GRUPO CONTROL"**

**PRESENTA:  
DR. ISAAC BÁRCENAS MONTIEL**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. GUILLERMO VELAZQUEZ SÁMANO  
JEFE DE SERVICIO ALERGI A E INMUNOLOGIA CLÍNICA  
COORDINADOR DE EDUCACIÓN DEL SERVICIO DE ALERGI A E  
INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA.**

**CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **TESIS**

**Título: “CAMBIO EN EL NIVEL DE CITOCINAS DE PERFIL TH1 EN PERSONAL SANITARIO REVACUNADO CON BCG Y VACUNADO CONTRA SARS-COV-2 RESPECTO A UN GRUPO CONTROL”**

**Servicio participante:**

**Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga**

**Presenta:**

**Dr. Isaac Bárcenas Montiel**

Investigador principal

Médico residente del cuarto año en la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Alumno del curso universitario de Alergia e Inmunología Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México

Email: [isaacbarcenasm@gmail.com](mailto:isaacbarcenasm@gmail.com)

Número de contacto: 5538831008

**“CAMBIO EN EL NIVEL DE CITOCINAS DE PERFIL TH1 EN  
PERSONAL SANITARIO REVACUNADO CON BCG Y VACUNADO  
CONTRA SARS-COV-2 RESPECTO A UN GRUPO CONTROL”**

**DR. ISAAC BÁRCENAS MONTIEL**

PRESENTA

**DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO**

DIRECTOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E  
INMUNOLOGÍA CLÍNICA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DRA. ANDREA AÍDA VELASCO MEDINA**

ASESORA DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E  
INMUNOLOGÍA CLÍNICA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Protocolo aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes, con número de registro, DECS/JPO-CT-1196-2022



**Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes**

Oficio No.: **DECS/JPO-1196-2022**  
Ident. Protocolo: **(801-006/22)**

Ciudad de México a 09 de marzo del 2022

**Dr. Isaac Bárcenas Montiel**

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:

**Título anterior: Cambio en citocinas de perfil TH1 posterior a la administración de la vacuna contra SARS-COV-2 en personal del Hospital General de México revacunado con BCG.**

**Título actual: Cambio en el nivel de citocinas de perfil Th1 en personal sanitario revacunado con BCG y vacunado contra SARS-CoV-2 respecto a un grupo control**  
como:

**APROBADO (con cambios sugeridos)**

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

**DECS/JPO-CT-1196-2022**

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía **correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

  
**Dra. Rocío Natalia Gómez López**

Jefa de Posgrado  
Presidenta del Comité

Cop.- Acuse  
ccgr

DIRECCIÓN DE  
EDUCACIÓN Y  
CAPACITACIÓN EN SALUD  
[www.ags.salud.gob.mx](http://www.ags.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Cuahtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821  
Cen +52 (55) 2789 2000



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y hermano Edith, Ismael e Isma por su amor y apoyo incondicional a lo largo de todos estos años de licenciatura y especialización, por ser la parte más importante de mi formación y desarrollo como persona y como médico. Sin ustedes, esto no hubiera sido posible. Isma A pesar de la distancia y estando lejos de casa sigo sintiendo tu compañía, eres parte muy importante de este logro.

A Miriam por siempre estar a mi lado en momentos difíciles, por impulsarme cada día a ir adelante y lograr cada más, sin tu apoyo y confianza no estaría aquí el día de hoy. Pero sobre todo por tu paciencia y amor.

Al Dr. Guillermo Velázquez y a la Dra. Andrea Velasco por ser mis maestros de especialidad y brindarme de sus conocimientos para alcanzar esta meta, pero sobre todo por ser maestros de vida. Por otorgarme la oportunidad y la confianza de ser parte de la historia del servicio de alergia durante estos dos años, sin duda los más importantes de mi formación. Es un honor ser su alumno y residente.

A mis compañeros residentes de Alergia y de Medicina Interna por su apoyo incondicional, compañerismo, amistad y ser mis cómplices de aventuras. Por regalarme los mejores y más divertidos momentos durante el tiempo de especialización.

Al Hospital General de México por ser piedra angular en mi formación como médico general y ahora como futuro médico especialista.

Agradecimiento especial al Dr. Espiridión Ramos por regalarme la oportunidad de ser parte de su equipo investigador y brindarme de sus conocimientos y asesoría para la realización de esta tesis.

## Índice

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	9
ANTECEDENTES .....	10
CRONOLOGÍA DE LA PANDEMIA .....	10
PANDEMIA EN MÉXICO.....	11
EPIDEMIOLOGIA.....	11
FISIOPATOLOGIA DE COVID-19.....	12
MECANISMOS DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA .....	13
MANIFESTACIONES CLINICAS DE COVID-19 Y CLASIFICACIÓN .....	16
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE COVID-19.....	17
TRATAMIENTO.....	19
DESARROLLO DE VACUNAS.....	20
VACUNACIÓN DE COVID-19 EN MÉXICO .....	21
USO DE VACUNA BCG EN COVID-19 .....	21
RESPUESTA INMUNOLÓGICA NORMAL A BCG .....	22
ENTRENAMIENTO INMUNOLÓGICO .....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	24
JUSTIFICACIÓN .....	25
OBJETIVOS .....	25
HIPOTESIS .....	26
METODOLOGIA.....	26
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	27
TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	28
PROCEDIMIENTO .....	31
ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	31
SEGUIMIENTO CLINICO.....	32
ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	32
RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS .....	32
RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS) .....	33
RECURSOS NECESARIOS.....	33



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	33
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN .....	45
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFIA .....	47

# **"Cambio en el nivel citocinas de perfil TH1 en personal sanitario revacunado con BCG y vacunado contra SARS-COV-2 respecto a un grupo control"**

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

**Antecedentes:** Debido a la pandemia global por SARS-COV-2 surge la necesidad desarrollar medios efectivos para diagnóstico, tratamiento, prevención y mejoramiento de efectividad de las vacunas haciendo uso de herramientas con las que ya se tenga disponibilidad que faciliten lograr estos objetivos; con esta finalidad, la BCG presenta efectos inmunológicos que confieren protección contra patógenos diferentes para el cual fue desarrollada; especialmente patógenos respiratorios; mediante estimulación del sistema inmune a través de “entrenamiento inmunológico” que conlleva incremento de citocinas TH1 indispensables para una respuesta inmunológica ante el virus. (1) Existe la posibilidad de que la vacuna BCG pudiese conferir factores protectores contra SARS-COV-2 al disminuir la incidencia de complicaciones y disminuir la frecuencia de mortalidad secundaria a esta enfermedad. (2)(3)

Actualmente no existe evidencia bibliográfica enfocada en la revacunación con BCG como factor adyuvante para mejorar el efecto resultante de la aplicación de la vacuna específica para prevención de COVID-19.

**Objetivo:** Comparar el nivel de citocinas de perfil TH1 en personas con antecedente de revacunación con BCG y aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 en comparación con personas que recibieron vacuna SARS-COV-2 sin antecedente de revacunación con BCG.

**Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo con población de 60 participantes divididos en dos grupos (placebo y revacunado BCG) cuya información está contenida en una base de datos previamente obtenida, en quienes se realizaron tres mediciones de citocinas TH1 previo a la administración del placebo o inoculación con vacuna BCG, un mes después y 30 días posteriores a la aplicación de la segunda dosis de vacuna contra SARS-COV 2.

**Conclusiones:** En personal sanitario con antecedente de revacunación con BCG y aplicación de vacuna contra SARSCOV 2, el nivel de citocinas de perfil TH1 sería mayor en comparación con personas que recibieron vacuna contra SARS-COV-2 y sin antecedente de revacunación con BCG.

**Palabras clave:** BCG, COVID-19, SARS-COV-2, entrenamiento inmunológico. Citocinas TH1

# **"Cambio en el nivel citocinas de perfil TH1 en personal sanitario revacunado con BCG y vacunado contra SARS-COV-2 respecto a un grupo control"**

## **ANTECEDENTES**

Desde diciembre de 2019 la comunidad médica y científica alrededor del mundo se encuentra enfrentando uno de los retos nuevos más importantes para la salud pública por el surgimiento una pandemia global declarada por la Organización Mundial de la Salud; esta pandemia es debida a un virus de reciente identificación; altamente contagioso y responsable de importante morbimortalidad denominado SARS-COV 2, causante de síndrome respiratorio agudo severo tipo 2, comúnmente conocido como COVID 19 (4). Ocasionando en el mundo alrededor de 180 millones de casos y una cifra estimada de fallecimientos de 3,915,452. al momento de la redacción de esta tesis; (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

El SARS-COV-2 es un virus recientemente identificado en Wuhan, China y que característicamente se conforma por ser un virus envuelto en una nucleocápside helicoidal, cuyo genoma está conformado por ARN monocatenario en sentido positivo concerniente a la familia *Coronaviridae* del orden *Nidovirales* y subfamilia *Orthocoronaviridae*, la cual está subdividida en cuatro géneros distintos: *Coronavirus alfa*, *beta*, *delta* y *gamma*. (5)

SARS-COV-2 pertenece al género *betacoronavirus* juntos con otros virus identificados como patógenos humanos como son: el *coronavirus* relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARSCOV) y el *coronavirus* asociado al síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERSCOV). (5)

## **CRONOLOGÍA DE LA PANDEMIA**

A finales de diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan en China se identificaron los primeros casos de neumonía atípica causada por un organismo viral no identificado hasta ese momento, que cuyo agente etiológico correspondía un virus de la familia *Coronoviridae*, que no concernía a algún virus de esta familia previamente identificados como el virus SARS o virus MERS. Al descubrimiento de este nuevo agente patógeno se denominó SARS-COV-2. (6)

Posteriormente, durante la segunda semana de enero de 2020 se identificó la primera muerte relacionada a esta enfermedad emergente en un paciente con neumonía atípica secundaria a la infección de este nuevo patógeno; consecutivamente comenzaron a reportarse brotes de esta enfermedad,

inicialmente en otros países asiáticos. En marzo de 2020, se identifican los primeros brotes en Europa y en el continente americano, siendo entonces declarada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia de distribución mundial el día 11 de marzo (6). Desde entonces hasta la actualidad, ocasionando en el mundo alrededor de 180 millones de casos y una cifra estimada de fallecimientos de 3,915,452. al momento de la redacción de esta tesis; (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

## **PANDEMIA EN MÉXICO**

En nuestro país se diagnosticó el primer caso de COVID-19, en un paciente con antecedente de estancia previa en Europa, el 27 de febrero de 2020; siendo atendido en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el primer fallecimiento por esta enfermedad se registra el día 18 de marzo. Posteriormente, el 24 de marzo se decretó contingencia sanitaria por parte de las autoridades de salud de nuestro país cuando se alcanzó la cifra de 475 casos confirmados. (7) Desde la llegada de SARS-COV-2 a nuestro país se han registrado, de acuerdo a cifras obtenidas por la Plataforma de información geográfica de la UNAM sobre COVID-19 en México cerca de cuatro millones de casos confirmados, una cifra estimada de defunciones de 300 mil personas y una tasa estimada de letalidad de alrededor del 7%, hasta el momento de esta redacción (<https://covid19.ciga.unam.mx/apps/COVID-19-monitoreo-de-la-situaci%C3%B3n-por-estados/explore>).

## **EPIDEMIOLOGIA**

De acuerdo a diversos informes enunciados por la Organización Mundial de la Salud existen diversos parámetros epidemiológicos que conllevan distintos desenlaces clínicos en los pacientes que padecen de COVID-19, en el espectro clínico de esta enfermedad existen variaciones de acuerdo a características poblacionales específicas que confieren mayor riesgo de tener presentaciones clínicas complejas y con desenlaces adversos, con subsecuente incremento en las tasas de mortalidad secundarias. (8)

El COVID-19 puede cursar de manera asintomática en la gran mayoría de los casos, sin embargo, el pronóstico tiende a empeorar en los pacientes con antecedente de comorbilidades como lo son: Enfermedades cardiovasculares, particularmente la hipertensión arterial sistémica; diabetes mellitus, antecedente de enfermedades oncológicas, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal crónica, inmunosupresión etc. Además, el riesgo de complicaciones también se encuentra

incrementado en pacientes con otros factores de riesgo no modificables como lo son: el sexo masculino y edades avanzadas, especialmente en aquellos pacientes mayores de 80 años de edad, tabaquismo, obesidad y genéticos. (8)(9)

Existe evidencia que demuestra que la incidencia de esta enfermedad es mayor en personas de sexo masculino que en el femenino y estos, cursan más frecuentemente con formas graves de la enfermedad y complicaciones asociadas. De acuerdo a los grupos etarios, el COVID-19 suele cursar de manera asintomática o con manifestaciones clínicas leves en personas jóvenes y niños, presentando a su vez menores tasas de mortalidad asociada. (9)

## **FISIOPATOLOGIA DE COVID-19**

Para el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos y las alteraciones sistémicas que esta infección viral conlleva en el organismo afectado es necesario realizar el abordaje mediante dos principales rubros

### **Mecanismo de transmisión**

El mecanismo por el cual se transmite el SARS-COV-2 puede ocurrir de diversas maneras; múltiples reportes en la literatura mundial señalan que las principales formas de transmisión de la enfermedad ocurren por contacto directo con personas infectadas por este virus, o de manera principal mediante inhalación por parte del paciente susceptible de gotas de flügge provenientes de un paciente previamente infectado y que son expulsadas a través del habla, estornudos o tos, siendo esta, la principal forma de transmisión de la enfermedad. Se conoce también que la propagación del virus ocurre por transmisión aérea mediante aerosoles cargados con partículas virales los cuales, pueden permanecer suspendidos en el ambiente y ser transportados a distancia por el aire. Estas secreciones aerolisadas al entrar en contacto con la mucosa oral, nasal o conjuntival representan la puerta de entrada del virus al organismo. Se ha demostrado también, que puede existir transmisión mediante contacto con fómites, transmisión por vía fecal-oral, vía sanguínea y transmisión vertical materno-fetal. (10)

### **Mecanismos de patogenicidad**

El SARS-COV-2 ha demostrado ser un virus altamente transmisible, contagioso y que cuenta con gran capacidad de producir patología y en el ser humano, según información obtenida mediante la Organización Mundial de la Salud se estima que este patógeno presenta un ritmo básico de reproducción (R0), es decir, la capacidad que presenta un paciente infectado con coronavirus de transmitir la enfermedad a otras personas, esta cifra oscila entre 1.5 a 6.68, personas con una media estimada de 3.28. (11)

Esta alta transmisibilidad es debido a que existe diferencia entre el momento de inicio de la infección con el tiempo en que el paciente muestra los primeros datos clínicos compatibles con la enfermedad, los cuales al inicio del cuadro pueden ser nulos, discretos o leves en la mayor de los casos. El tiempo de inicio de síntomas o tiempo de incubación ocurre dentro de los primeros 14 días posteriores a contraer la infección con una media estimada de 5 a 6 días; momento en el cual comienza a ser transmisible la enfermedad. (12)

Una vez dentro del organismo el SARS-COV-2 se une mediante la proteína S contenida en la cápsula vírica, a las células del hospedero a través de los receptores tipo 2 de angiotensina (ACE2), siendo este el punto de entrada del virus a la célula infectada vía endocitosis. Concluido este proceso, la nucleocápside del virus libera su genoma hacia el citoplasma celular donde transcriben y replican diversas proteínas que pasarán formar el complejo replicasa-transcriptasa, el cual, es ensamblado mediante vesículas de doble membrana provenientes del retículo endoplásmico; este complejo tiene como función la transcripción y producción de las proteínas estructurales del virus, así como la transcripción del genoma vírico. Una vez formadas las proteínas estructurales, proteínas accesorias y replicado el genoma ingresan al aparato de Golgi donde serán ensambladas formando nuevas partículas virales, siendo almacenadas en vesículas y transportadas a través del citoplasma hacia la membrana celular donde serán finalmente liberadas con la subsecuente lisis de la célula afectada. (13)

## **MECANISMOS DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA**

Como se profundizará más adelante, el cuadro clínico resultante de la infección por SARS-COV-2 varía en su severidad, pudiendo cursar desde formas asintomáticas a presentaciones graves que ponen en riesgo la vida de quienes padecen esta enfermedad entre dos a tres semanas posteriores al inicio de la infección. Esta variedad de formas clínicas se encuentra directamente relacionada con la respuesta inmunológica que el hospedero presenta ante el virus. (14)

La respuesta inmunológica normal ante este tipo de infección involucra importantemente interacción entre los diversos componentes del sistema inmunológico y tiene como finalidad erradicar de manera oportuna al virus del organismo, reducir el daño pulmonar secundario a la infección y la generación de memoria inmunológica a largo plazo. (6)

### **Respuesta inmunológica innata ante el COVID-19**

Una vez que un individuo susceptible presenta infección por SARS-COV-2 desencadena una serie de respuestas inmunológicas que son mediadas en primer lugar por acción de los interferones y el efecto que esta citocina presenta sobre el sistema inmunológico. La respuesta de los interferones es entonces, la primera línea

de defensa que presenta el organismo ante la infección viral, los cuales, tiene como finalidad limitar la afección resultante del COVID-19; mediante el establecimiento de un estado de resistencia celular ante el virus y como paso inicial en el establecimiento de la respuesta inmunológica innata. El reconocimiento celular de proteínas virales a través de los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) como son los receptores tipo Toll 3, 7 y 8 activa vías de señalización intracelular mediadas por el factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF-  $\kappa$ B) y así como la vía JAK-STAT, este estímulo activa los genes de expresión de interferones propiciando su síntesis, principalmente interferón tipo I y III; esto se traduce como activación celular de un estado de resistencia antiviral, antes mencionado, así como incremento en la producción de citocinas pro inflamatorias como interleucina 1 (IL-1) interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), por parte de neutrófilos y macrófagos residentes del tejido pulmonar, que mediaran la respuesta inmunológica del hospedero. (15)

El incremento en las concentraciones de los interferones circulantes conlleva un efecto de activación y estimulación sobre diversas células del sistema inmune como los son: neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos, las cuales son el vínculo que iniciar la respuesta inmune adaptativa ante la infección y dará paso a las primeras etapas de contención y resolución de la enfermedad. (16) De acuerdo a lo reportado por Ortiz Prado y colaboradores, un respuesta rápida de interferones conlleva un rápido aclaramiento de la carga viral mediado por macrófagos, neutrófilos y linfocitos residentes en el tejido pulmonar y la subsecuente resolución del cuadro clínico. Por otro lado, la producción retardada de interferón por el sistema inmune innato, se ha visto relacionada con evolución tórpida de la enfermedad por la presencia de neumonía severa, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico y muerte de los pacientes; esto es debido a disminución en las tasas de aclaramiento viral e hiperactivación de macrófagos y neutrófilos quienes incrementan importantemente la secreción de citocinas pro inflamatorias, en un fenómeno conocido como “tormenta de citocinas”. (6)

Como componente importante del sistema inmune innato, las células NK juegan un papel preponderante en los estadios iniciales de la enfermedad al promover apoptosis y citotoxicidad en las células infectadas del epitelio pulmonar. Es importante resaltar que para que esto ocurra, existe regulación a la baja en la expresión de membrana de receptores de MHC-1 en las células infectadas por el virus, esta disminución en su expresión facilita la activación y proliferación de los linfocitos NK, favoreciendo la eliminación de las células infectadas por acción de perforinas y granzimas liberadas por el linfocito junto con citocinas pro inflamatorias que perpetuaran la respuesta inmunitaria. (16) Este proceso de la misma manera puede ser facilitado por la presencia de anticuerpos naturales originados por linfocitos B posterior a la activación del sistema inmunológico adaptativo, desencadenando un proceso IgG dependiente denominado Citotoxicidad dependiente de anticuerpos. (17)

## **Respuesta inmunológica adaptativa ante COVID-19**

Posterior a la activación del sistema inmunológico innato e iniciación de una respuesta inflamatoria ante la infección por SARS-CoV-2 mediante liberación de citocinas por las células del componente innato, ocurren a la vez, procesos de presentación antigénica mediados por la interacción entre células presentadoras de antígeno (células dendríticas) y linfocitos, este proceso, culminará con la proliferación y activación de linfocitos T citotóxicos (T CD8), linfocitos T cooperadores (T CD4) y linfocitos B generadores de anticuerpos principalmente. (17)

La respuesta inmunológica mediada por linfocitos T consiste en primer lugar, en activación de linfocitos CD8 los cuales, presentan gran actividad citotóxica sobre las células infectadas por el virus, facilitando su eliminación. Por otro lado, la presencia de los linfocitos CD4 cooperadores facilitará una mayor proliferación de los linfocitos citotóxicos, perpetuando su efecto. Al mismo tiempo, existe interacción entre estas células y los linfocitos B que culmina con la formación de células plasmáticas y subsecuente formación de anticuerpos específicos. El proceso de activación de los linfocitos T ocurre entre los dos a cuatro días posteriores al inicio de la infección. (17)

De la misma manera que las células T requieren de algunos días para el inicio de sus efectos inmunológicos, los linfocitos B demandan tiempos de proliferación y diferenciación prolongados, en promedio de 5 a 14 días posteriores al inicio de la primoinfección. Para comprender su activación, es necesario abarcar dos procesos que las células B atraviesan dependiendo su sitio de localización: 1) Los linfocitos B que se encuentran en sitios extrafolículos, es decir fuera de los órganos linfoides secundarios y que presentan capacidad de reconocer partículas virales a través de la IgM constitutiva de sus membranas, a partir de este momento, se diferenciarán hacia células plasmáticas que tendrán gran capacidad de producir anticuerpos IgM con finalidad de contener al virus, sin embargo, esta célula plasmática presenta una vida media corta con duración de dos a tres días y la especificidad de los anticuerpos IgM producidos de esta manera será baja, debido a que durante los procesos de diferenciación del linfocito B hacia célula plasmática, no ocurren mecanismos de hipermutación somática y refinamiento de la especificidad del anticuerpo; además no formarán células de memoria, debido a que estos procesos ocurren sin interacción con linfocitos T cooperadores, en procesos denominados timo-independientes. 2) Las células B presentes en los órganos linfoides secundarios y que son activados mediante interacción con los linfocitos T cooperadores en respuestas timo-dependientes, se diferenciarán también a células plasmáticas productoras de anticuerpos, estas células, sí presentarán procesos de hipermutación somática y refinamiento de la afinidad de los anticuerpos que generarán dando origen a las



diferentes subclases de anticuerpos (IgM, IgG e IgA) y con subsecuente generación de células de memoria. (17)

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE COVID-19 Y CLASIFICACIÓN**

El cuadro clínico resultante de la infección por SARS-COV-2 se caracteriza principalmente por la aparición de fiebre, tos, mialgias; fatiga, asociados importantemente a disnea la cual se encuentra presente en la mitad de los casos. Dicha sintomatología se ha asociado a alteraciones en estudios de laboratorio en los que se ha documentado importante prevalencia de las siguientes alteraciones: Elevación de la proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica, linfopenia, elevación de protrombina y posiblemente relacionado con la severidad de la enfermedad, incremento en las concentraciones séricas de dímero-D, entre otras. Se han identificado factores de riesgo asociados a comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus; que conllevan mayor severidad, peor evolución del cuadro clínico e incremento de la mortalidad, como ya se expresado anteriormente. (5,18)

De acuerdo al estudio publicado por Rodríguez Morales y Cols. Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con COVID-19 son principalmente: Fiebre (88.7%), tos (57.6%), disnea (45.6%), mialgias y/o fatiga (29.4%), expectoración (28.5%), cefalea (8%), diarrea (6.1%). Algunas otras manifestaciones clínicas documentadas son: hiposmia/anosmia, hiporexia, astenia y adinamia. (18),(19)

El COVID-19 se clasifica de acuerdo a la Guía clínica para el tratamiento en México según las manifestaciones clínicas con las que el paciente curse: (19)

**Leve:** Dentro de este rubro se engloba a pacientes que cursan sin evidencia de neumonía viral y sin presencia de hipoxia, pudiendo presentar además fiebre, tos, anorexia, mialgias y disnea, o bien, con la presencia de síntomas atípicos o poco frecuentes como anosmia, ageusia, mareo, debilidad entre otras(19).

**Moderado (neumonía):** Aquellos pacientes que manifiestan datos clínicos compatibles con neumonía (fiebre, tos disnea, taquipnea) y que mantienen saturación arterial de oxígeno superior al 90% al aire ambiente.(19)

**Grave (neumonía grave):** Pacientes que presentan signos clínicos de neumonía (fiebre, tos disneas, taquipnea, etc. Más uno de los siguientes parámetros (19):

- Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto.
- Dificultad respiratoria grave.
- Saturación arterial de oxígeno menor de 90% al aire ambiente.

**Grave crítico (Síndrome de dificultad respiratoria aguda):** Se define dentro de este parámetro a aquellos pacientes que presentan clínica inicial en el plazo de una

semana compatible con neumonía, o síntomas respiratorios nuevos con empeoramiento del estado previo. Además, demostración objetiva de afección pulmonar mediante radiografía de tórax, tomografía computada o ecografía pulmonar, que muestre infiltrados u opacidades bilaterales no explicadas por alguna otra causa. Más deterioro de la oxigenación caracterizada por (19):

- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda leve con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200 a 300 mmHg.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda moderado con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 100 a 200 mmHg.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor a 100 mmHg.

**Enfermedad crítica (sepsis):** Pacientes que cursan con disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal secundario a infección probable o demostrada por SARS-COV-2 y caracterizada por: Alteración del estado mental, disnea con taquipnea, saturación arterial de oxígeno disminuida, oliguria, taquicardia e hipotensión arterial sostenida. Aunado a diversas alteraciones bioquímicas como: coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, elevación de lactato. (19)

**Enfermedad crítica (choque séptico):** Pacientes que presentan datos compatibles con disfunción orgánica aguda, con hipotensión persistente posterior a reanimación hídrica y que requieren uso de vasopresores para el mantenimiento de la presión arterial media superior a los 65mmHg.(19)

## **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE COVID-19**

Dentro del abordaje diagnóstico de COVID-19 existen gran diversidad de parámetros bioquímicos e imagenológicos, de gran utilidad que permiten confirmación diagnóstica, evaluación del posible pronóstico y estimación de complicaciones en los pacientes que padecen la enfermedad. Hasta el momento se encuentran disponibles para detección de SARS-COV 2, tres tipos de pruebas distintas con esta finalidad: Detección de ARN viral mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR), pruebas rápidas de detección de antígeno y prueba serológica para detección de anticuerpos contra SARS-COV 2. (20)

### **Reacción en cadena de polimerasa (PCR)**

Esta técnica consiste en localización de información genética perteneciente al virus mediante detección regiones genómicas constantes en el ARN de muestras obtenidas mediante secreciones nasales, faríngeas, esputo o mediante lavado bronquial. Existen variaciones en la sensibilidad de esta prueba dependientes del tiempo de evolución del cuadro clínico del paciente que es sometido a este método de detección, así como del sitio donde se obtiene la muestra para estudio. De

acuerdo a lo reportado por Wiersinga y cols. Se estima que la sensibilidad de la prueba de PCR es de 33% cuatro días después del contacto, de 62% el día de aparición del primer síntoma y de 80% tres días posteriores al inicio de la enfermedad. De igual manera, el porcentaje de positividad es mayor en muestras obtenidas de lavado bronquioalveolar siendo de 93%, de 72% para muestras de esputo, 63% para muestras obtenidas por isopado nasal y de 32% si el muestreo fue realizado mediante exudado faríngeo. (21)

### **Pruebas rápidas de detección de antígeno**

Este tipo de pruebas está basado en reacciones de antígeno-anticuerpo, esto mediante detección de proteínas específicas del virus como la proteína S o la proteína N mediante anticuerpos, en obtenidas mediante isopado nasofaríngeo, con esta finalidad se emplean principalmente técnicas de enzimoimmunoanálisis como la prueba ELISA y técnicas de inmunocromatografía. Hasta el momento se ha reportado que la sensibilidad y especificidad de estos métodos de detección nos son superiores al 60%, por lo que en la actualidad no se recomienda su uso de manera rutinaria. (20)

### **Prueba serológica para detección de anticuerpos contra SARS-COV 2**

La finalidad de este tipo de prueba consiste en identificar mediante ELISA o inmunocromatografía, si existen anticuerpos circulantes de tipo IgM o IgG contra SARS-COV-2 en el suero o plasma de los pacientes que padecen COVID-19 y de esta manera determinar si el paciente en quien es practicado la prueba padece o padeció de la enfermedad. En este sentido, es importante tomar en cuenta el momento de seroconversión del paciente, es decir, el tiempo que demora cada persona susceptible desde el momento de la infección hasta el momento en que estará presente la producción de anticuerpos el cual puede ser de hasta 12 días para obtener niveles detectables de anticuerpo IgM y de hasta 14 días en el caso de anticuerpos de tipo IgG. (22)

La sensibilidad de este método de detección varía según momento de inicio de la enfermedad, de acuerdo a lo reportado por Díaz Jiménez en su investigación sobre pruebas diagnósticas, la sensibilidad des de 28.70% para IgM y 19% para detección de IgG los primeros siete días posteriores al inicio de los síntomas, de 73.3% para IgM y de 73% para IgG en la segunda semana; IgM de 94% e IgG de 79.8% a partir de la tercera semana. (23)

### **Pruebas complementarias**

Como parte de los estudios complementarios en el abordaje del paciente con COVID-19, se toma en cuenta la biometría hemática y el conteo leucocitario, el cual frecuentemente se encuentra normal o disminuido, además puede estar presente linfopenia por debajo de 1000 cels/dl y se ha relacionado con presentaciones severas de la enfermedad; el conteo plaquetario se encuentra normal en la mayoría de los casos o ligeramente disminuido.

En la valoración bioquímica es frecuente encontrar elevación importante de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, el índice de sedimentación eritrocitaria, sin que esto suponga un incremento de la severidad del cuadro clínico, hasta el momento. Por otro lado, niveles elevados de ALT, AST, tiempo de protrombina, creatinina, CPK; LDH, mioglobina, ferritina y dímero-D se han visto relacionados con enfermedad severa e incremento de la mortalidad en los pacientes que lo presentan. (24)

### **Imagenología**

La importancia de las imágenes radiológicas de los pacientes que padecen COVID-19 radica en el sustento diagnóstico que estas pruebas ofrecen tanto para pacientes con enfermedad confirmada, como en aquellos casos donde se presentan pruebas de específicas negativas y sospecha diagnóstica importante, pacientes en quienes se han realizado pruebas específicas de diagnóstico y aun no se cuenta con resultado disponible o en sitios donde no se puede acceder a estas. Usualmente en la radiografía de tórax es posible apreciar infiltrados bilaterales en estadios no iniciales de la enfermedad. En estudios tomográficos de tórax frecuentemente se observa la presencia de opacidades en vidrio deslustrado difusas, periféricas y bilaterales, acompañadas de áreas de consolidaciones subsegmentarias; estos puntos de consolidación suelen acompañarse de linfadenopatía mediastinal. (24)

### **TRATAMIENTO**

El tratamiento empleado en el COVID-19 debe ajustarse dependiendo de la situación en la que se encuentra cada paciente, el cual consiste inicialmente en medidas de aislamiento para todos los pacientes, administrando medidas básicas de soporte como un adecuado aporte calórico e hídrico suficientes, reposo y descanso, monitoreo constante de constantes vitales como presión arterial sistémica y monitoreo de los niveles arteriales de oxígeno independientemente de la severidad del cuadro clínico. (24)

El tratamiento sintomático radica principalmente en el control de la temperatura mediante el uso de medios físico y antipiréticos convencionales como el paracetamol a dosis de 10 a 15 mg/kg y este deberá ajustarse a las necesidades de cada paciente. No se recomienda el uso de antibióticos en pacientes en quienes no se encuentre documentada la presencia de infección sobre agregada. Para los casos de COVID-19 moderado a grave, la oxigenoterapia es la piedra angular del tratamiento; el aporte de oxígeno suplementario se ajusta dependiendo del estado ventilatorio del paciente, el cual puede ser suministrado mediante el uso de puntas nasales, mascarilla o con puntas de alto flujo en aquellos enfermos que mantengan un adecuado esfuerzo respiratorio; para los pacientes con COVID-19 grave se deberá considerar medidas invasivas de ventilación como la intubación orotraqueal

o el uso de oxigenación por membrana extracorpórea en lugares donde se tenga disponibilidad. (24)

### **Tratamiento farmacológico**

La farmacoterapia con antivirales como ribavirin, lopinavir-ritonavir no se encuentra completamente estudiada y no se recomienda su uso de manera rutinaria. Actualmente se encuentran bajo investigación diversos tratamientos farmacológicos que pudiesen ser de utilidad para el manejo de pacientes con enfermedad complicada, entre estos fármacos se encuentran la inmunoglobulina intravenosa, el interferón, glucocorticoides como dexametasona, medicación antiparasitaria como ivermectina o fármacos antipalúdicos como la hidroxicloroquina. (21)

### **DESARROLLO DE VACUNAS**

Hasta el momento del surgimiento de esta pandemia el desarrollo de vacunas específicas para alguna enfermedad, es un proceso que tradicionalmente demora entre 10 y 15 años de investigación. Sin embargo, a pesar de las dificultades que esto presenta, la generación de vacunas específicas de COVID-19 se ha logrado en un plazo cercano a los dos años, involucrando todas las etapas necesarias para su desarrollo, desde las primeras etapas de estudios preclínicos, estudios clínicos de efectividad y seguridad de primera, segunda y tercera fase, hasta obtener aprobación para manufactura y comercialización, Actualmente existen múltiples plataformas distintas de vacunas que han mostrado efectividad y seguridad para su uso en población abierta; estas plataformas varían de acuerdo a la empresa manufacturera, pero es posible agruparlas en las siguientes categorías: (5)

- Vacunas de RNA recombinante: Moderna, BioNTech/Pfizer
- Vacunas de vector viral: AstraZeneca/Oxford, CanSino Biological/Beijing Institute of Biotechnology, Spunik V/Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya
- Vacunas de virus inactivo: Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products, Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products, SinoVac

Pese al rápido desarrollo de las vacunas para COVID-19, estudios recientes demuestran la efectividad y seguridad de estas para la prevención de la enfermedad, reducir su propagación, aminorar la carga viral de aquellos pacientes que padezcan la enfermedad, disminuir el riesgo de presentar padecimientos críticos y mortalidad. (25)

## **VACUNACIÓN DE COVID-19 EN MÉXICO**

En nuestro país el empleo de vacunación específica para COVID-19 se comenzó a finales del año 2020 mediante la aprobación de uso de emergencia de vacunas en con plataformas basadas en ARN recombinante provenientes de la empresa farmacéutica Pfizer. La estrategia nacional de vacunación empleada por las autoridades de salud en México, priorizó la aplicación de las mismas de acuerdo a grupos poblacionales de riesgo; comenzando por personal médico activo enfocado en la atención de la pandemia y extendiéndose a la población en general de acuerdo a grupos etarios, comenzando con adultos mayores y grupos especialmente vulnerables en riesgo. (26),(27) Actualmente se encuentra disponibles para aplicación en México una amplia gama de vacunas provenientes de distintas farmacéuticas, como lo son: Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Spunik V, CanSino, Covaxin, Johnson & Johnson. (27)

## **USO DE VACUNA BCG EN COVID-19**

El Bacilo de Calmette y Guerin (BCG) es una sepa de *M. bovis* atenuada que actualmente es utilizada para prevenir efectos asociados a la infección por *M tuberculosis*; considerada como parte de diversos programas nacionales de vacunación en cerca de 154 países alrededor del mundo. (28) Diversas investigaciones actuales sugieren la posibilidad de que esta vacuna podría presentar efectos positivos sobre el sistema inmunológico a través de procesos heterólogos y no específicos mediante mecanismos de “entrenamiento del sistema inmune innato” y reducir la severidad del cuadro clínico de la infección por SARS-COV-2 (COVID-19) (29). Debido a esto, se postula que individuos sanos en quienes se aplica vacuna BCG; en contexto de infección por SARS-COV-2, podrían presentar una disminución en las tasas de replicación y carga viral que conllevarían menor inflamación sistémica reduciendo el riesgo de complicaciones severas y mortalidad por la enfermedad al disminuir la posibilidad de cursar con linfopenia y/o tormenta de citocinas. (29)

Actualmente en la literatura mundial existen estudios epidemiológicos y ecológicos que proponen la posibilidad de que pudiese existir una asociación inversa entre las tasas de mortalidad por COVID-19 y las políticas de vacunación de vacuna BCG en la infancia, cuando la cobertura con BCG es superior al 60% de la población, es decir plantean la posibilidad de que la vacuna contra tuberculosis pudiese conferir factores protectores contra la infección por SARS-COV-2 al disminuir la incidencia de complicaciones y disminuir la frecuencia de mortalidad secundaria a esta enfermedad. (2)(3)

Se sabe que el uso de la vacuna BCG ha mostrado resultados positivos en reducir la severidad del cuadro clínico resultante de infecciones secundarias a virus ARN de cadena simple similares al SARS-COV-2, ejemplo: virus fiebre amarilla y algunos

otros virus como virus sicial respiratorio, virus de influenza tipo A, entre otros, esto demostrado mediante realización de ensayos clínicos controlados y estudios epidemiológicos. Se ha demostrado que la vacunación con BCG conlleva efectos secundarios sobre el sistema inmune innato que son capaces de mejorar la respuesta inmune contra virus y disminuyendo la viremia mediante entrenamiento inmunológico. (30) Sin embargo, existe poca evidencia en la literatura científica existente que sustente esta afirmación en el caso de SARS-COV-2.

La evidencia existente en este momento de la pandemia no es suficiente para esclarecer el potencial efecto benéfico que podría conllevar la vacuna BCG en la prevención de complicaciones y mortalidad por COVID-19, tanto en personas quienes cuentan con antecedente de aplicación de esta vacuna en la infancia, ni en pacientes en quienes se aplica la vacunación como medio para potenciar y modular la respuesta inmunología ante una eventual infección por SARS-COV-2. La Organización mundial de la Salud siguiere que en este momento no existe evidencia suficiente que sustente el papel protector de la BCG contra el COVID-19, por lo que recomienda que no debe utilizarse como medio preventivo de la infección. (31) En este sentido existe investigación actual que se enfoca en el estudio de esta posibilidad mediante los estudios BCG-CORONA (*Reducing Health Care Workers Absenteeism in COVID-19 Pandemic Through BCG Vaccine (BCG-CORONA)*).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>) y BRACE (*BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>), los cuales consisten en ensayos clínicos controlados registrados y los cuales se encuentran en proceso, enfocados en personal de salud y que evalúan el papel del sistema inmune en contexto de COVID-19 mediante aplicación de BCG.

## **RESPUESTA INMUNOLÓGICA NORMAL A BCG**

Los mecanismos inmunológicos por los cuales actúa la vacuna BCG proporciona protección contra tuberculosis no se encuentran completamente dilucidados, sin embargo, se conoce que posterior a su aplicación, el estímulo inmunogénico induce cambios en procesos de la inmunidad adaptativa mediante estimulación de linfocitos CD4 los cuales incrementan la producción de citocinas pro inflamatorias de perfil TH1 e interferones las cuales, inducen activación directa en monocitos y macrófagos, quienes perpetúan la producción de estas citocinas provocando entonces, que esta respuesta inmunológica TH1 con alta producción de IFN- $\gamma$ , confiera inmunidad protectora después de la estimulación con antígenos de *M. tuberculosis*. (32)

Se ha demostrado que la activación de los linfocitos T CD8 facilita la presentación antigénica a células dendríticas y linfocitos en contexto de infección por *M. tuberculosis*; debido a que estos linfocitos inducen apoptosis sobre macrófagos infectados por *M. tuberculosis*, este proceso conlleva la liberación de antígenos de

tuberculosis de las vesículas de los macrófagos que las contienen y que son posteriormente captados por células dendríticas y otras células presentadoras de antígenos. Existe la posibilidad de que este proceso ocurra de manera similar en quienes son inoculados con BCG. En modelos murinos deficientes de MHC-1 quienes presentan menores índices de supervivencia ante la infección con tuberculosis, se ha demostrado que es posible alargar su tiempo de supervivencia al ser inmunizados previamente con BCG, sin embargo, hasta el momento este proceso no se comprende completamente. (32)

## **ENTRENAMIENTO INMUNOLÓGICO**

Se entiende como entrenamiento inmunológico a los procesos de reprogramación a largo plazo provocados en células del sistema inmune innato posterior a su encuentro con microorganismos vivos o mediante inmunización artificial con cepas atenuadas, que favorece una respuesta inmunológica modificada ante estímulos posteriores no específicos. Estos cambios en los mecanismos de respuesta son propiciados por mecanismos de reprogramación epigenética en los procesos de transcripción celular los cuales, favorecen la activación de genes encargados de la producción de citocinas pro inflamatorias, así como cambios en el metabolismo celular que proporcionan un estado de facilidad de respuesta ante estímulos antigénicos. Múltiples investigaciones hacen referencia a que estos cambios en las células del sistema innato perduran por periodos de tiempo que pueden extenderse desde algunos meses hasta por 5 años después de concluido este proceso. (33)

Como se ha comentado en previamente los mecanismos celulares y moleculares que ocurren en las células del sistema inmune innato ocurridos posterior a la administración de BCG no se encuentran completamente estudiados, sin embargo, se ha demostrado que posterior a su aplicación, existe incremento producción parte de los monocitos de citocinas pro inflamatorias de perfil TH1 entre las que destacan principalmente IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e interferón. La característica principal de los cambios epigenéticos presentados consisten principalmente en procesos químicos de metilación y acetilación de histonas que facilitan acceso a la cromatina con posterior transducción y activación de genes que mejoran la respuesta celular ante la infección viral con subsecuente incremento en la síntesis de citocinas pro inflamatorias. De manera simultánea ocurren cambios a nivel metabólico importantes que favorecen la acumulación o depleción de metabolitos celulares que regulan los cambios epigenéticos previamente descritos. (34)



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Como consecuencia de la pandemia global por Coronavirus que inició a finales de 2019 y las secuelas que esta ha traído sobre la salud pública a nivel mundial, surge la necesidad de investigar y desarrollar medios efectivos para diagnóstico, mejoras en tratamiento, disminución de riesgo de padecer enfermedad severa, prevención y mejoramiento de la efectividad de las vacunas mediante el uso de herramientas con las que ya se tenga disponibilidad en la actualidad y que faciliten lograr estos objetivos. En este sentido, la vacuna BCG empleada para la prevención de tuberculosis, podría presentarse como una herramienta útil para mejorar el pronóstico de aquellos pacientes que padecen enfermedad por SARS-COV 2, o bien para incrementar la efectividad de las vacunas; debido a que investigaciones previas han demostrado que la BCG presenta efectos inmunológicos positivos que confieren protección contra patógenos diferentes para el cual fue originalmente desarrollada; especialmente en afecciones ocasionadas por patógenos respiratorios, mediante estimulación del sistema inmune innato y linfocitos que facilitan la producción de interferones y citocinas de perfil TH1 entre las que destacan: GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , indispensables para el desarrollo de una respuesta inmunológica contra virus efectiva y condicionando un estado inmunológico propicio de resistencia ante una infección viral. Siendo esto un aspecto importante y como medio adyuvante a tomar en cuenta como parte de la solución a la problemática derivada de la pandemia, especialmente en aquellos medios donde no se cuente con los recursos o materiales necesarios para el manejo y solución de la pandemia.

En la literatura mundial existen estudios epidemiológicos y ecológicos que proponen la posibilidad de que pudiese existir una asociación inversa entre las tasas de mortalidad por COVID-19 y las políticas de vacunación de vacuna BCG en la infancia, cuando la cobertura con BCG es superior al 60% de la población; es decir, plantean la posibilidad de que la vacuna contra tuberculosis pudiese conferir factores protectores contra la infección por SARS-COV-2 al disminuir la incidencia de complicaciones y disminuir la frecuencia de mortalidad secundaria a esta enfermedad. (2)(3)

Actualmente no existe evidencia bibliográfica enfocada en el uso de la vacuna BCG como factor adyuvante para mejorar el efecto resultante de la aplicación de la vacuna específica para prevención de COVID-19.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿En el personal sanitario laboralmente expuesto a SARS-COV-2 revacunado con BCG y vacunado contra COVID-19 comparado con personal que únicamente recibió vacuna contra COVID-19, existe incremento en las concentraciones séricas de citocinas del perfil Th1 (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )?

## **JUSTIFICACIÓN**

Esta investigación, de obtener una confirmación de su hipótesis, sentaría el precedente de que la vacuna BCG podría ser utilidad en el desarrollo de medios que faciliten un curso favorable de la infección por SARS-COV-2 respecto a evolución y mortalidad y convertirse en un recurso de utilidad disponible en medios donde no se cuente con acceso próximo a vacuna específica o bien, funcionando un como factor adyuvante a las estrategias de vacunación; todo esto aunado a la ventaja de disponibilidad con la que se cuenta de la vacuna BCG en nuestro medio. Los efectos benéficos previamente demostrados de la vacuna BCG sobre el pronóstico y evolución respecto a enfermedades infecciosas respiratorias, no se han demostrado que ocurran de la misma manera en aquellos pacientes quienes padecen COVID-19 siendo este el motivo por el cual se lleva a cabo esta investigación.

## **OBJETIVOS**

### **A) Objetivo general:**

Comparar el nivel de citocinas de perfil TH1 (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) En personas con antecedente de revacunación con BCG y aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 en comparación con personas que recibieron vacuna SARS-COV-2 sin antecedente de revacunación con BCG.

### **B) Objetivos específicos:**

I.- Cuantificar las concentraciones séricas de citocinas del perfil inflamatorio TH1 en pacientes que recibieron vacuna contra SARS-COV-2 con antecedente de revacunación con BCG.

II.- Cuantificar las concentraciones séricas de citocinas del perfil inflamatorio TH1, en personas inoculadas con un placebo organolépticamente similar a una vacuna BCG y que recibieron vacuna contra COVID-19.

III.- Comparar las concentraciones de citocinas de perfil TH1 entre ambos grupos de estudio.

IV.- Evaluar características poblacionales existentes entre ambos grupos de estudio (edad, sexo, índice de masa corporal, infección por COVID-19, hospitalización).

## **HIPOTESIS**

En personal sanitario con antecedente de revacunación con BCG y aplicación de vacuna contra SARSCOV 2, el nivel de citocinas de perfil TH1 (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) es mayor en medida mínima de 10% en comparación con personas que recibieron vacuna contra SARS-COV-2 y sin antecedente de revacunación con BCG.

## **METODOLOGIA**

**Tipo de estudio:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

**Población:** Resultados de niveles de citocinas de perfil TH1 de 60 participantes, contenidos en base de datos del estudio original de donde deriva este protocolo del cual formo parte del equipo investigador “Efecto de la revacunación con BCG en el sistema inmune del personal laboralmente expuesto a pacientes con SARS-COV-2” con clave de registro DI/20/601/04/29.

**Tamaño de muestra:** Debido a la naturaleza de esta investigación referente a la pandemia COVID-19, no existen parámetros de referencia que faciliten el cálculo del tamaño de la muestra, por lo que se incluirán resultados de niveles de citocinas de perfil TH1 de la totalidad de los 60 participantes del estudio original previamente mencionado; del cual el tamaño de muestra se obtuvo por conveniencia de acuerdo a los recursos existentes para la realización dicha investigación.

Sin embargo, con fines metodológicos y académicos se incluye cálculo de población y tamaño de muestra con los siguientes resultados:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left( \frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Intervalo de confianza	95%
Tamaño de la población	500
Margen de error	5%
Puntuación Z	1.96
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>218</b>

Se tomarán en cuenta lo siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Resultados de citocinas de perfil TH1 (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) contenidos en la base de datos del estudio original de donde deriva este brazo de investigación.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Resultados de participantes que no cuenten con determinación completa del perfil de citocinas TH1 (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

No aplican criterios de eliminación por tratarse de un diseño de estudio retrospectivo.

#### **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

##### **Variables Independientes:**

Revacunación con BCG mas vacuna COVID-19: variable cualitativa nominal.  
 Vacunación COVID-19 más placebo: Variable cualitativa nominal.

##### **Variable Dependiente:**

Niveles de citocinas Th1: Variable cuantitativa continua.

## TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Dimensión de la variable</b>	<b>Unidad de medición</b>
BCG	Preparación de bacterias vivas atenuadas derivadas de un cultivo de bacilos de Calmette y Guérin ( <i>Mycobacterium bovis</i> ).	Cualitativa nominal dicotómica.	Aplicación a la mitad del grupo de estudio.	Presente/No presente (Sí/No)
Vacuna COVID-19	Vacuna Pfizer de ARN mensajero contra SARS-COV 2.	Cualitativa nominal dicotómica.	Aplicación a la totalidad de los participantes.	Presente/No presente (Sí/No)
Placebo	Sustancia o procedimiento que objetivamente no tiene acción específica para el proceso patológico o condición específica empelada.	Cualitativa nominal dicotómica.	Aplicación a mitad del grupo control.	Presente/No presente (Sí/No)

Citocinas TH1	Proteínas secretadas por leucocitos en respuesta a un estímulo antigénico.	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
IL-1	Citocina secretada por macrófagos activados	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
IL-2	Citocina que actúa como factor de crecimiento de linfocitos	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
IL-6	Citocina secretada por macrófagos e inducida por IL-1	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
IL-18	Citocina secretada por macrófagos induce secreción de INF- $\gamma$ , induce activación de Células NK	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml

TNF- $\alpha$	Citocina pro inflamatoria asociada a apoptosis y activación de factores de transcripción	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
MG-CSF	Citocina que induce proliferación de monocitos y macrófagos	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
IFN- $\gamma$	Citocina que induce activación de macrófagos	Cuantitativa continua.	Medición a la totalidad de los participantes.	pg/ml
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Cuantitativa discreta.	Todos los participantes.	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.	Cualitativa nominal.	Todos los participantes.	Masculino/Femenino
	Medida de asociación entre el	Cuantitativa continua.	Todos los participantes.	

Índice de masa corporal	peso y la talla de una persona.			Kg/m <sup>2</sup>
Infección por COVID-19	Manifestaciones clínicas resultantes de la infección por SARS-COV 2.	Cualitativa nominal dicotómica.	Todos los participantes.	Presente/No presente (Sí/No)
Hospitalización por COVID-19	Ingreso hospitalario secundario a infección por SARS-COV 2.	Cualitativa nominal dicotómica.	Todos los participantes.	Presente/No presente (Sí/No)

## **PROCEDIMIENTO**

Contando con aprobación por parte del Comité De Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General De México Dr. Eduardo Liceaga y otorgamiento de número de registro DECS/JPO-CT-1196-2022 se procede inicialmente a obtener la base de datos del protocolo “Efecto de la revacunación con BCG en el sistema inmune del personal laboralmente expuesto a pacientes con SARS-COV- 2” con clave de registro DI/20/601/04/29 para búsqueda y recolección de información de los resultados concernientes a los niveles de citocinas de perfil TH1 de todos los participantes de dicho estudio que concuerden con los criterios selección previamente descritos y obtenidos mediante ThermoFisher, Scientific EPX650-10065-901™ para cuantificación masiva de citocinas, consecuentemente se realiza análisis estadístico de dicha información así como su interpretación, presentación de resultados y conclusiones para la elaboración de tesis para graduación de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica.

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Todas las variables obtenidas en cada una de las determinaciones analizadas se expresan como resultados en medias  $\pm$  desviación estándar o como medianas y rangos intercuantiles según su distribución. Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes. La comparación de parámetros entre los participantes que recibieran la vacuna BCG y con los que recibieron placebo se



realizará mediante la prueba T De Student o la prueba U Mann-Whitney, todos los análisis serán realizados a dos vías, considerando un  $\alpha$  de 5% y un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **SEGUIMIENTO CLINICO**

Para la elaboración de este protocolo no se requiere seguimiento clínico de los participantes del estudio por tratarse de una metodología retrospectiva que no requiere una nueva intervención, para su realización se hará uso exclusivamente resultados e información obtenida de la base de datos de la que se dispone; sin embargo, se toma en cuenta el cumplimiento de los parámetros de seguimiento del clínico llevado a cabo en la investigación que dio origen a la base de datos que se utilizará para este proyecto.

## **ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

En cumplimiento a lo estipulado en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud este proyecto se clasifica en la categoría I (investigación sin riesgo) debido a que este protocolo se presenta como un estudio observacional retrospectivo en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables de estudio de los individuos que participantes. Además, se cumplirá en todo momento con aspectos éticos de privacidad y confidencialidad de los datos. Los resultados obtenidos se utilizarán exclusivamente para fines académicos y de investigación.

Se manifiesta que además el protocolo “Efecto de la revacunación con BCG en el sistema inmune del personal laboralmente expuesto a pacientes con SARS-COV-2” del cual deriva este nuevo protocolo, previamente fue sujeto a su aprobación por los comités de investigación, ética y bioseguridad del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Con apego a los principios dictados por la Declaración de Helsinki para trabajos de investigación realizados con inclusión de seres humanos.

## **RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS**

Con los resultados de este estudio se pretende:

- Conocer si existen diferencias en el nivel de citocinas de perfil TH1 favorecido en las personas revacunadas con BCG y vacuna contra SARS-COV-2 respecto a quienes solo cuentan con vacuna contra COVID-19.
- Elaboración de tesis para graduación de la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica.

## **RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

Humanos	Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Para guía y asesoramiento.  Médico residente de la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica para realización del protocolo.
Materiales	Resultados obtenidos de la cuantificación de niveles de Citocinas TH1 contenidos en la base de datos del estudio previamente autorizado y realizado “Efecto de la revacunación con BCG en el sistema inmune del personal laboralmente expuesto a pacientes con SARS-COV-2” del cual formo parte como investigador asociado.
Financieros	No requiere otros recursos financieros.

## **RECURSOS NECESARIOS**

No se requieren recursos financieros ni materiales adicionales. Se requiere autorización por parte de investigadores asociados del proyecto “Efecto de la revacunación con BCG en el sistema inmune del personal laboralmente expuesto a pacientes con SARS-COV-2” para revisión de resultados contenido en su base de datos para realización de este protocolo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022
1. Búsqueda bibliográfica	X	X				
2. Diseño del protocolo			X	X	X	

3. Aprobación del protocolo						X
4. Desarrollo del protocolo y recolección de datos						X
5. Análisis de datos y entrega de resultados						X

## **RESULTADOS**

### **Estadística descriptiva**

De manera inicial para la exposición de los resultados obtenidos, se describen las características demográficas principales obtenidas mediante el análisis de los datos de los participantes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1). Se obtuvo una población total de 60 participantes que corresponden a la totalidad de los sujetos de estudio contenidos en la base de datos del protocolo base de donde deriva esta tesis; quienes característicamente corresponden a personal sanitario asignados a la atención de pacientes con COVID-19. De los cuales, se obtiene una edad promedio de 41 años con valores mínimos y máximo de 30 y 50 años respectivamente; del total de los participantes el 45 corresponden al sexo femenino con porcentaje representativo del 75%. De acuerdo a índice de masa corporal se tiene una medida promedio de 27.15 Kg/m<sup>2</sup> con valores mínimos y máximos encontrados de 24.45 Kg/m<sup>2</sup> y 30.53 Kg/m<sup>2</sup>. Todo el personal sanitario estudiado cuenta con antecedente de haber recibido vacuna BCG en la infancia como parte del esquema nacional de vacunación (100%) y a la totalidad de ellos se les practicó prueba de PPD como protocolo de descarte de tuberculosis activa o latente, así como radiografía de tórax sin evidencia de lesiones pulmonares compatibles con tuberculosis pulmonar. Se calculó además el tiempo en horas por semana de exposición promedio a pacientes con COVID-19 con resultado de 25 h/semana.

**Tabla 1: Características demográficas.**

<b>Población</b>	(n = 60)
<b>Edad (años)</b>	41(30-50)
<b>Mujeres</b>	45 (75%)
<b>Índice de masa corporal</b>	27.15 (24.45-30.35)
<b>Antecedente de vacuna BCG n(%)</b>	60(100%)
<b>PPD positivo</b>	0(0-5)
<b>Antecedente de radiografía de tórax n(%)</b>	60 (100%)
<b>Tiempo promedio en atención de pacientes con COVID-19 h/semana</b>	25

Se dividió a la población de estudio en dos grupos al azar de 30 participantes de los cuales el un grupo corresponde al grupo de intervención en quienes se aplica vacuna BCG y el segundo grupo que corresponde al grupo de control con placebo. En ambos grupos se realiza comparación de las variables demográficas de acuerdo a su distribución con los siguientes resultados: En el grupo control la distribución de sexo corresponde a 24 mujeres y 6 hombres, en el grupo de intervención existen 21 mujeres y 9 hombres con un valor de P entre ambos grupos de 0.371. La edad promedio en el grupo placebo corresponde 42 años por 38 años en el grupo de BCG con valor de P= 0.510, respecto al índice de masa corporal esta corresponde a 24.65 Kg/m<sup>2</sup> para el grupo placebo y de 25.24 kg/m<sup>2</sup> para el grupo intervención con valor de P= 0.646, en ambos grupos no existe positividad para PPD (P= 0.812). Se observa también la frecuencia de infección para COVID-19 la cual fue mayor en grupo de intervención con positividad para 11 de los participantes pertenecientes a este grupo y 6 participantes positivo del grupo control (P= 0.184), por otro lado, se hace la comparación entre ambos grupos respecto a los pacientes infectados con COVID-19 del requerimiento de atención hospitalaria el cual fue de 2 casos para el grupo de BCG, sin casos registrados en grupo de placebo (P= 0.311). No se registran casos de mortalidad en ninguno de los dos grupos experimentales. De acuerdo a las variables manejadas en este proyecto ninguno de los parámetros valorados alcanzo diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a las medias calculadas. (Tabla 2)

**Tabla 2. Comparación entre grupos experimentales**

Variable	COVID-19 Placebo	+	COVID-19 BCG	+	P= Valor
<b>Sexo Femenino/masculino</b>	24/6		21/9		P= 0.371
<b>Edad (años)</b>	42 (33-49)		38 (28-54)		P= 0.51
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.65 (22.83- 28.47)		25.23 (24.23- 27.88)		P= 0.646
<b>PPD (mm)</b>	0 (0-5)		0 (0-5)		P= 0.812
<b>Infección COVID-19 (n)</b>	24/6		19/11		P= 0.184
<b>Hospitalización (n)</b>	0		2		P= 0.313

Continuando con el análisis entre ambos grupos se procede a valorar los resultados de la cuantificación de citocinas de perfil TH1 (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) entre ambos grupos correspondiendo a todos los participantes del estudio para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos previo a realizar la aplicación de la vacuna BCG en el grupo de intervención. Posteriormente se realiza el mismo procedimiento para la medición de citocinas posterior a la intervención la cual se realiza 30 días posteriores a la aplicación de la segunda dosis de refuerzo de la vacuna contra SARS-COV 2.

Todas las variables obtenidas en cada una de las determinaciones realizadas se expresan como resultados en medias  $\pm$  desviación estándar o como medianas y rangos intercuantiles según su distribución. Las variables categóricas son descritas como frecuencias y porcentajes. Primero se evaluó si había diferencias iniciales entre los que recibieron BCG y el placebo en la concentración de citoquinas con pruebas t o prueba de suma de rangos de Wilcoxon, a correspondencia. Posteriormente, se compararon los niveles de las mismas citocinas entre el grupo placebo y el grupo BCG 30 días después de recibir una segunda dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2, nuevamente utilizando pruebas t o prueba de suma de rangos de Wilcoxon, de acuerdo a la distribución de las variables. Se evaluó si hubo diferencias significativas en las concentraciones de citocinas después de la administración de la vacuna contra el SARS-CoV-2 dentro de cada grupo; esta comparación se realizó con la prueba de los rangos con signo o la prueba t pareada según corresponda. Todos los análisis fueron bilaterales y el alfa se fijó en 5 %: se usó Stata 14.2 para todos los análisis.

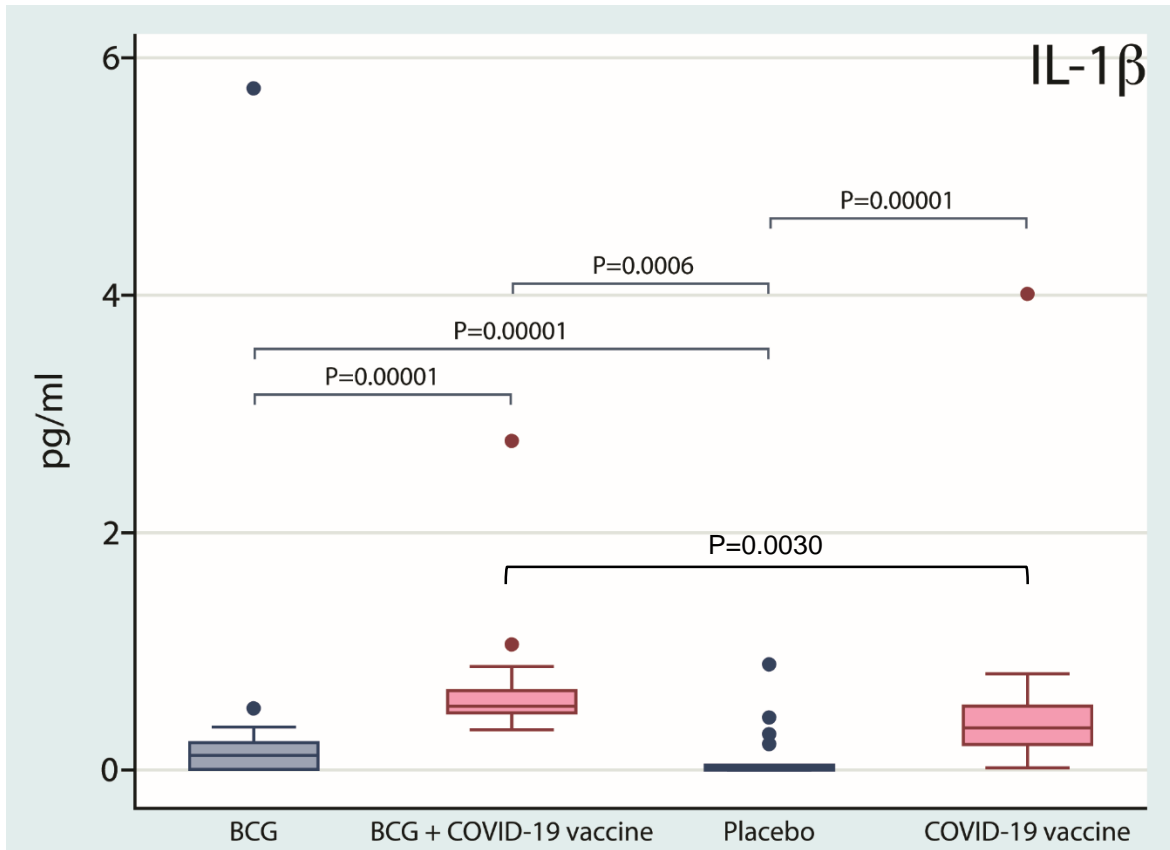
A continuación, se presentan los resultados de los niveles de citocinas obtenidas (Tabla 3): Se realiza comparación entre los valores basales de citocinas de perfil TH1 de ambos grupos de participantes. Posteriormente se repite el proceso de

comparación en ambos grupos de estudio 30 días posteriores de que fue aplicada la dosis de refuerzo de la vacuna contra COVID-19, momento en el que se realiza la segunda medición. Referente a los valores basales obtenidos en la primera comparación, no se encuentra diferencias estadísticas significativas, por lo que la concentración de citocinas en ambos grupos se encuentran en igual de condiciones en términos estadísticos. Referente a la segunda determinación de citocinas, se presentan los gráficos correspondientes a cada citocina donde se hace notar que existieron incrementos en las concentraciones de todas las citocinas analizadas en grupo de BCG respecto al grupo placebo, con excepción de las concentraciones séricas de IL-2, debido a que no se documenta relevancia estadística significativa en su concentración de esta citocina en ambos grupos.

**Tabla 3. Concentraciones séricas de citocinas. Medias (rangos intercuartiles)**

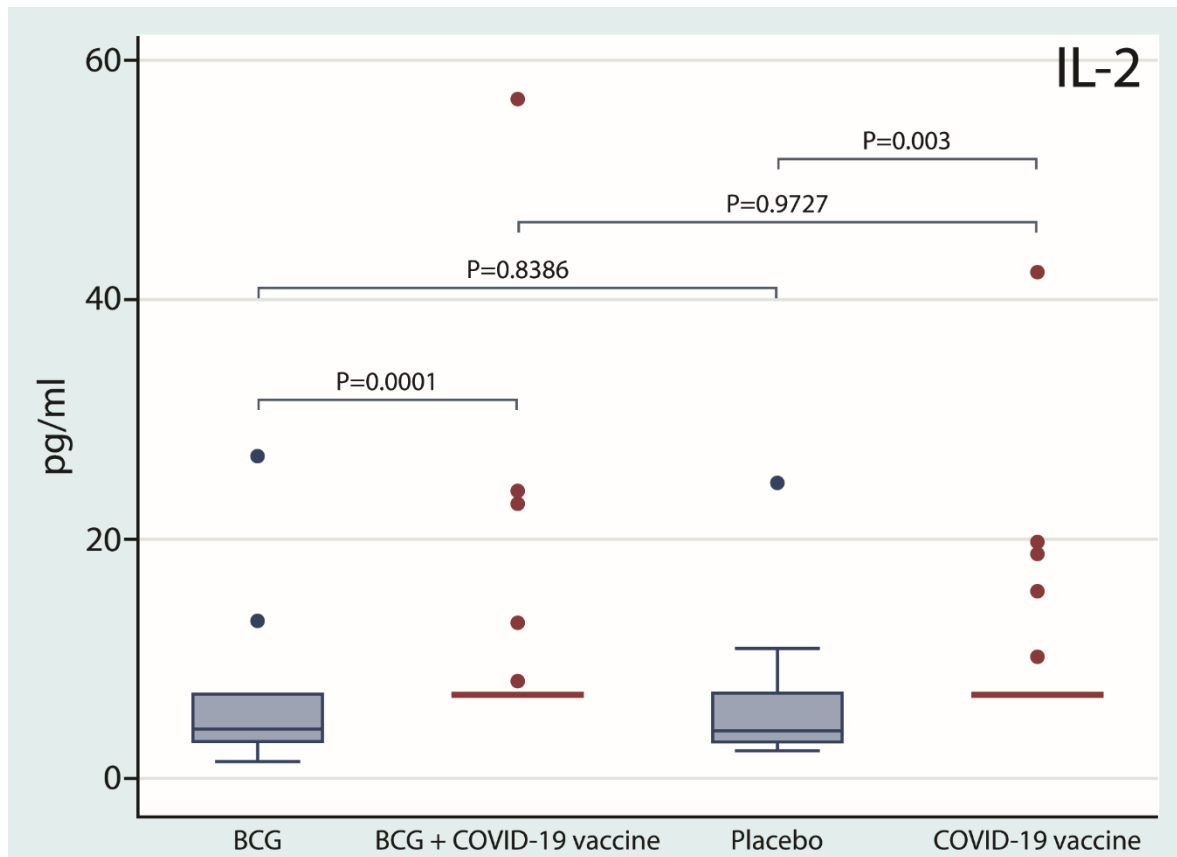
<b>Citocina</b>	<b>BCG (pg/ml)</b>	<b>Placebo (pg/ml)</b>	<b>BCG + Vacuna COVID-19 (pg/ml)</b>	<b>Vacuna COVID-19 (pg/ml)</b>
<b>IL-1</b>	0.135 (0.02-0.021)	0.02 (0.02-0.02)	0.538 (0.472-0.672)	0.36 (0.21-0.538)
<b>IL-2</b>	4.1 (3.18-7.1)	4.035 (3.18-7.1)	7.1 (7.1-7.1)	7.1 (7.1-7.1)
<b>IL-6</b>	3.79 (3.79-3.79)	3.79 (3.79-3.79)	8.1 (8.1-8.1)	3.79 (3.79-8.1)
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	0.8211 (0.8211-0.8211)	0.8211 (0.8211-0.8211)	7.7216 (3.272-12.3844)	0.8211 (0.8211-2.0327)
<b>GMCSF</b>	2.559 (2.559-2.559)	2.559 (2.559-2.559)	12.6 (12.6-12.6)	2.559 (2.559-12.6)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	0.22 (0.1-1)	0.34 (0.1-1)	5.1777 (1.245-6.3)	1.944 (0.1-3.67)
<b>IL-18</b>	3.065 (0.34-7.52)	1.54 (0.96-2.77)	23 (8.97-43.42)	8.0348 (2.61-15.49)

**Gráfico 1: Concentraciones séricas de IL-1**



La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 induce mayores concentraciones séricas de IL-1. Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de IL-1 en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG  $P=0.00001$ . Cajas rosas: Concentración de IL-1 entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2  $P=0.0030$ .

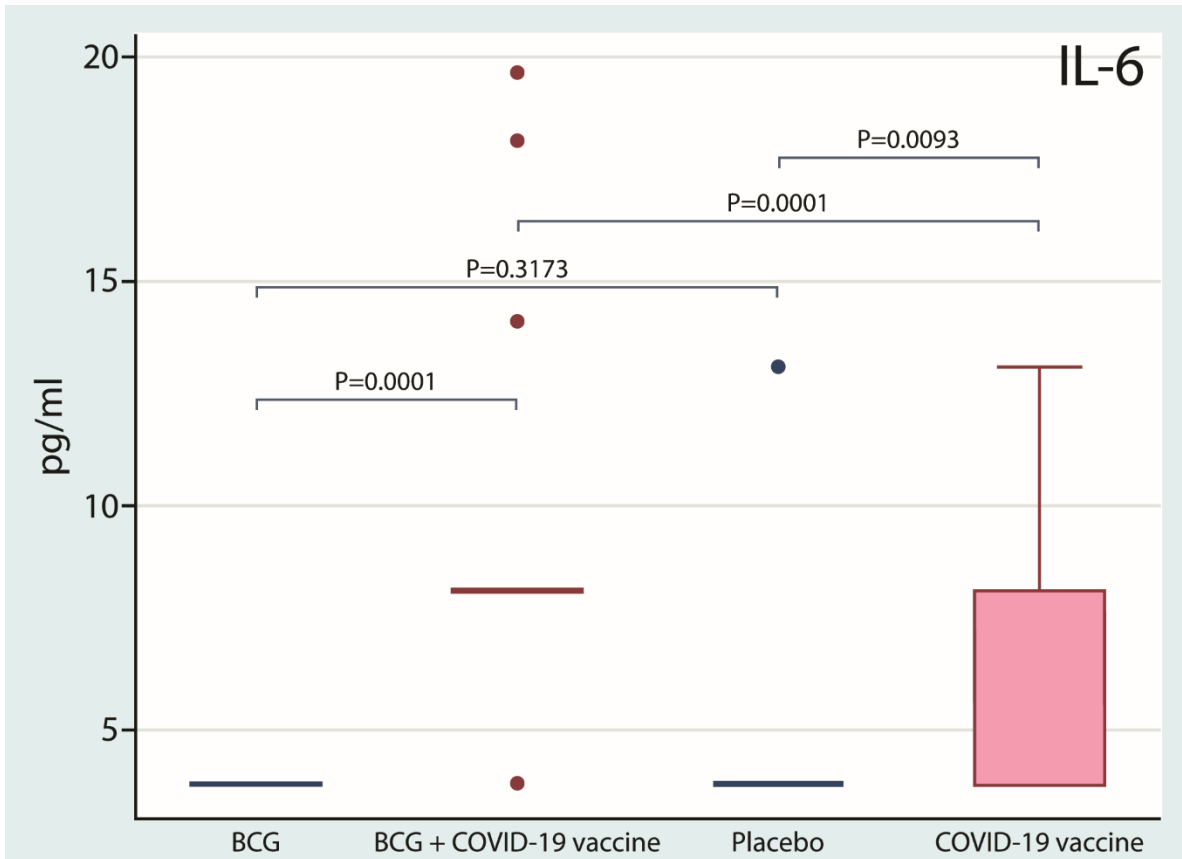
**Gráfico 2: Concentraciones séricas de IL-2**



La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 no induce mayores concentraciones séricas de IL-2. Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de IL-2 en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG P= 0.8386. Cajas rosas: Concentración de IL-1 entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 P=0.9727.

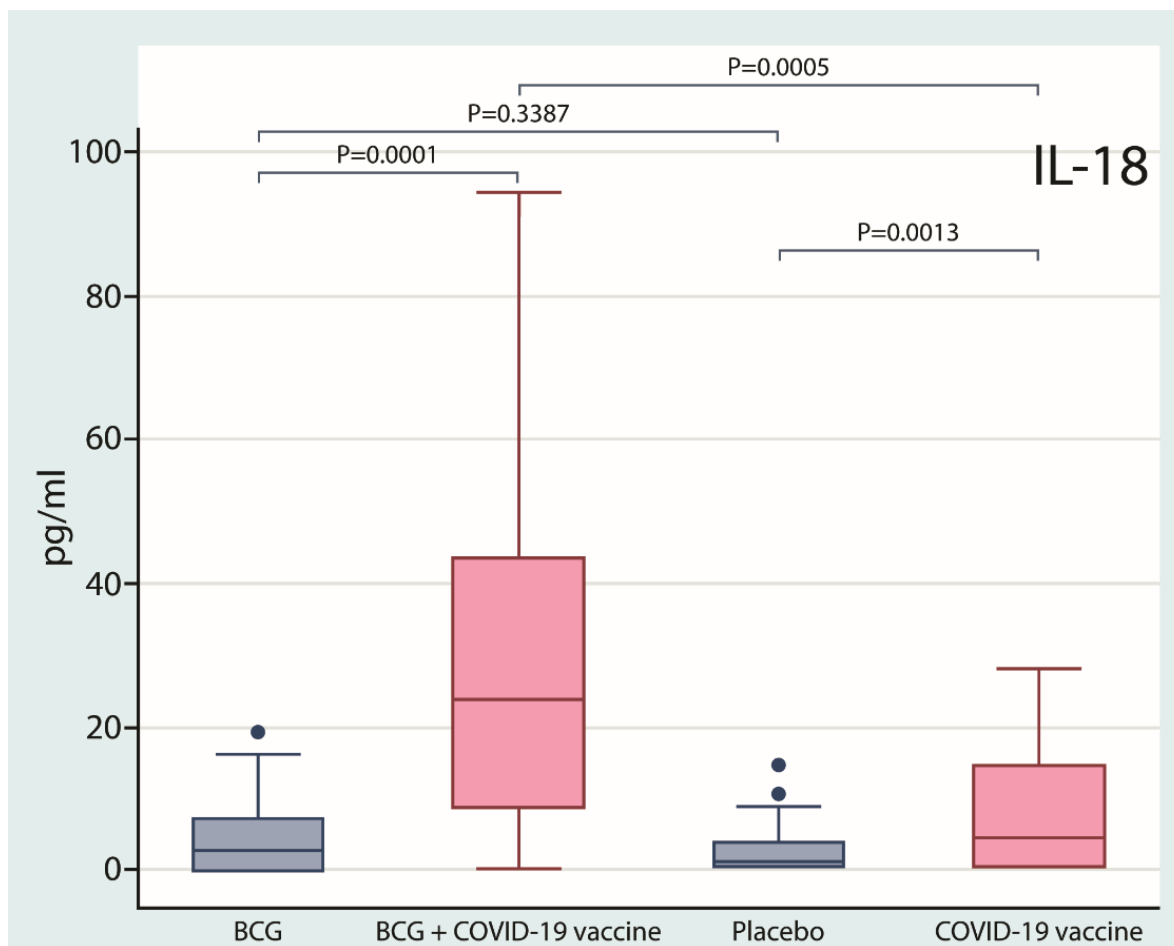


**Gráfico 3: Concentraciones séricas de IL-6**



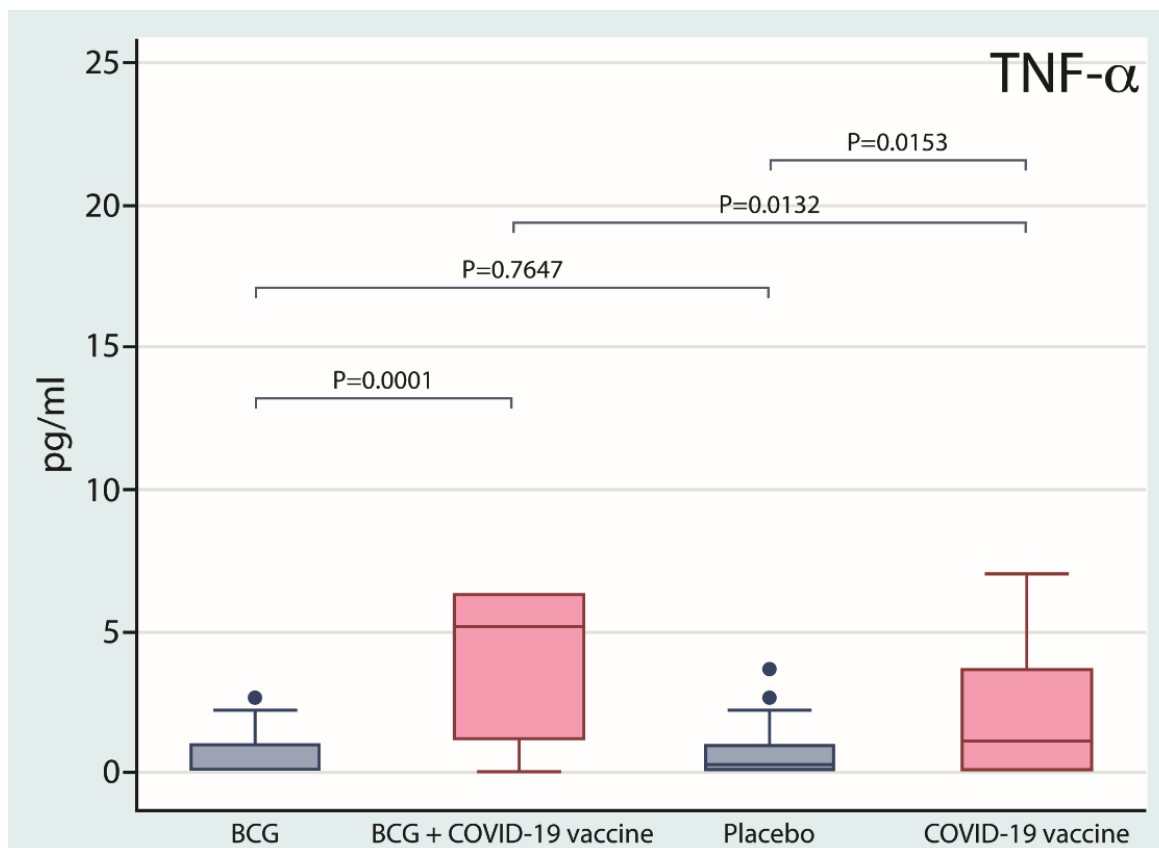
La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 induce mayores concentraciones séricas de IL-6. Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de IL-6 en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG  $P=0.3173$ . Cajas rosas: Concentración de IL-6 entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2  $P=0.0001$ .

**Gráfico 4: Concentraciones séricas de IL-18**



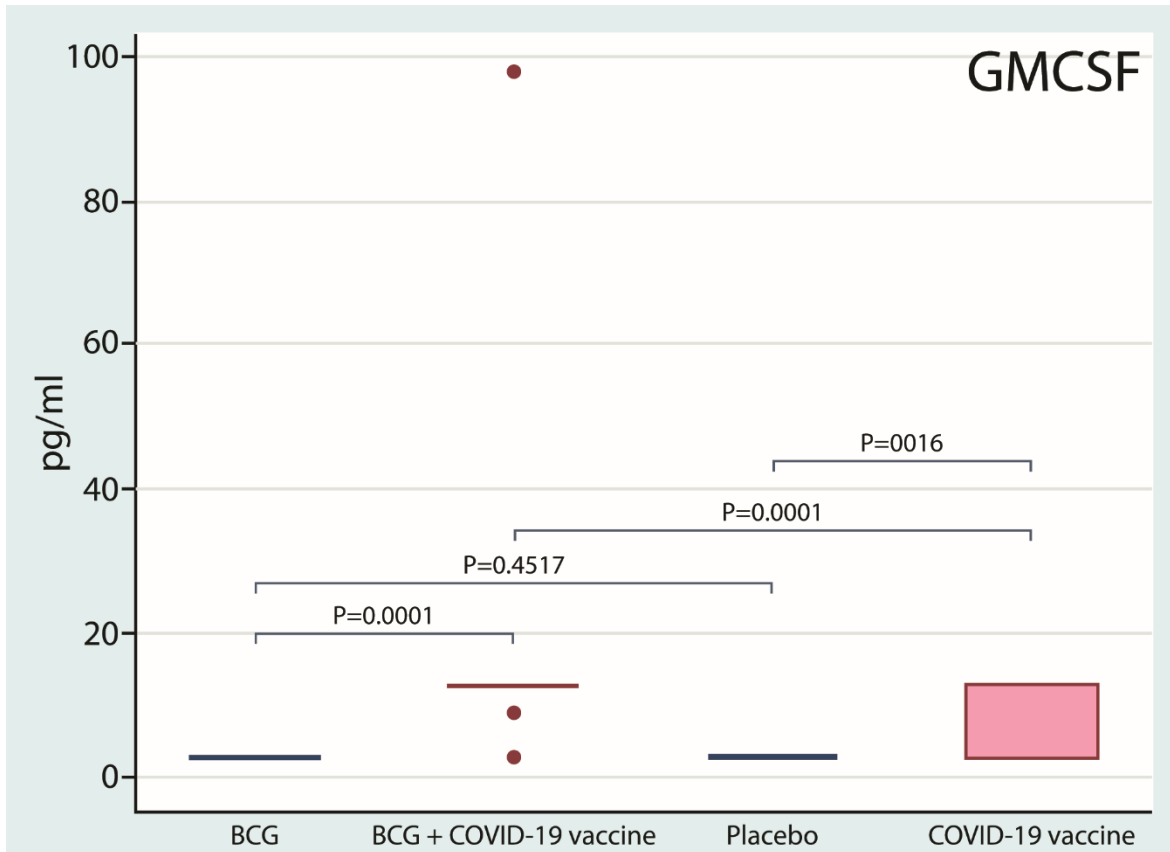
La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 induce mayores concentraciones séricas de IL-18. Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de IL-18 en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG P= 0.3387. Cajas rosas: Concentración de IL-18 entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 P=0.0005.

**Gráfico 5: Concentraciones séricas de TNF- $\alpha$**



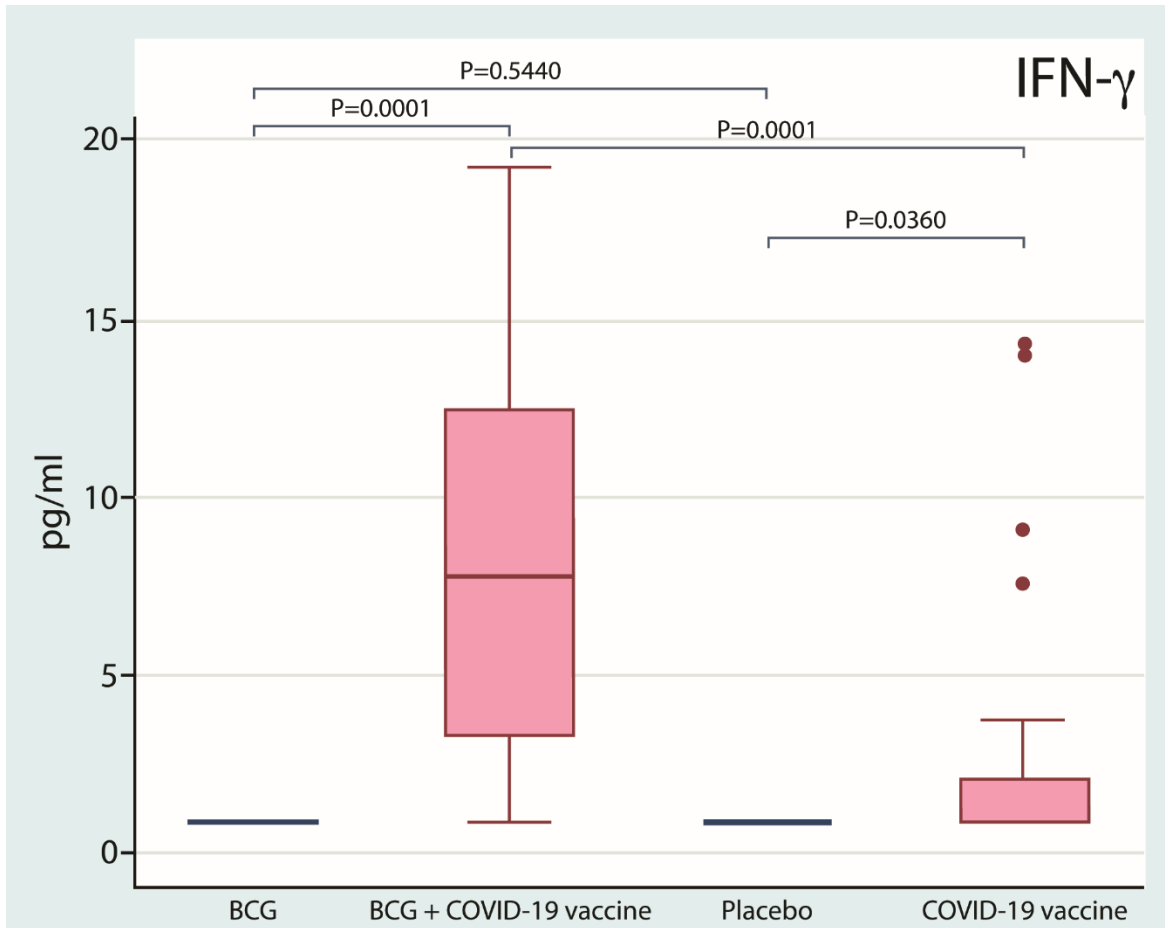
La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 induce mayores concentraciones séricas de TNF- $\alpha$ . Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG P= 0.7647. Cajas rosas: Concentración de TNF- $\alpha$  entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 P=0.0132.

**Grafico 6: Concentraciones séricas de GMC-SF**



La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 induce mayores concentraciones séricas de GMC-SF. Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de GMC-SF en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG P= 0.4517. Cajas rosas: Concentración de GMC-SF entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 P=0.0001.

**Gráfico 7: Concentraciones séricas de IFN- $\gamma$**



La aplicación de BCG seguido de vacunación contra SARS-COV-2 induce mayores concentraciones séricas de IFN- $\gamma$ . Cajas: Valores en medias. Bigotes: Desviación estándar con intervalo de confianza de 95%. Puntos: Valores atípicos individuales. Cajas negras: Concentraciones séricas de IFN- $\gamma$  en ambos grupos previo a la aplicación de vacuna BCG P= 0.5440. Cajas rosas: Concentración de IFN- $\gamma$  entre ambos grupos 30 días posteriores a la aplicación de vacuna contra SARS-COV-2 P=0.0001.

## **DISCUSIÓN**

La vacuna BCG se emplea en una gran variedad de países alrededor del mundo para la prevención de las complicaciones resultantes por la infección por *M. tuberculosis* desde hace más de 50 años; formando parte de diversos esquemas nacionales de vacunación incluido nuestro país y siendo aplicada al nacimiento con esta finalidad, sin embargo, desde hace algunos años esta vacuna ha recibido especial atención por parte de la comunidad científica alrededor del mundo por los diversos efectos que esta conlleva sobre el sistema inmunológico ya que característicamente se ha demostrado su capacidad de generar respuestas inmunitarias benéficas que confieren protección para otras enfermedades causadas por agentes infecciosos diversos (bacterias y virus), especialmente patógenos respiratorios. Estos beneficios fueron demostrados por primera vez al notarse disminución en las tasas de complicaciones y mortalidad en niños afectados con diversos virus respiratorios y que contaban con antecedente de esta vacuna, además, se ha demostrado que este efecto inmunomodulador se mantiene por periodos prolongados de tiempo.

Característicamente este proceso se lleva a cabo mediante un mecanismo denominado “entrenamiento inmunológico” el cual, facilita la generación de un estado óptimo para el montaje de una defensa inmunitaria con mayor capacidad y eficiencia para la resolución de infecciones pulmonares causada por patógenos diversos. Los cambios que esta vacuna propicia a nivel celular se caracterizan principalmente por modificaciones en el sistema inmune innato, notoriamente sobre monocitos y macrófagos, esto demostrado de manera indirecta en esta investigación debido al incremento en la síntesis y concentración de citocinas pro inflamatorias (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) las cuales, son sustancias esenciales para la formación de una respuesta antiviral completa.

Como es posible apreciar en los resultados obtenidos y concordante con lo reportado por Bergamaschi y colaboradores, la aplicación de la vacuna Pfizer contra COVID-19 propicia por si sola incremento en las concentraciones de citocinas pro inflamatorias (35). Esto demostrado al llevar a cabo la comparación directa entre el grupo de control antes y después de la aplicación de ambas dosis de la vacuna. Sin embargo, como objeto de esta investigación se encuentra con mayor relevancia que las concentraciones séricas de las citocinas pro inflamatorias valoradas (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) son significativamente mayores en aquellos pacientes que recibieron ambas vacunas, lo cual podría conferir a los sujetos participantes del grupo BCG un estado inicial favorable para afrontar la infección por SARS-COV-2 respecto a aquellas personas que únicamente cuentan con la vacuna para COVID-19.

Este incremento en la concentración sérica de las citocinas es posible atribuirlo indirectamente por un mayor número y actividad de las células del sistema inmune innato, todo esto fundamentado en los mecanismos de entrenamiento inmunológico previamente mencionados. El incremento en los niveles de estas citocinas se podría traducir en la posibilidad de que exista una mayor cooperación celular entre las respuestas inmunes innata y adaptativa que facilitaría la resolución pronta de enfermedad, menores complicaciones y mortalidad, así como favorecer el desarrollo de mecanismos de memoria inmunitaria eficientes para infecciones futuras.

## **CONCLUSIONES**

La aplicación de la vacuna contra COVID-19 induce incremento en las concentraciones de citocinas pro inflamatorias (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), que facilitaría activación del sistema inmune innato y facilitar su interacción con la inmunidad adaptativa para la generación de anticuerpos y memoria inmunológica.

La aplicación de la vacuna BCG aunado a la aplicación de vacuna contra COVID-19 induce incremento en la síntesis de citocinas pro inflamatorias (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) respecto a quienes únicamente cuentan con vacuna contra SARS-COV-2, por parte de células del sistema inmune innato mediante entrenamiento inmunológico.

La presencia de citocinas pro inflamatorias (GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) inducidas por la vacuna BCG podrían conferir un estado de protección contra la infección por SARS-COV-2 al producir un estado inmune antiviral favorable y reducir la frecuencia de complicaciones y mortalidad a corto y mediano plazo.

La BCG podría ser utilizada como una herramienta eficaz para la protección de personal de salud que se encuentra a cargo del cuidado y manejo de pacientes que padezcan COVID-19.

Debido a la significancia estadística obtenida en la realización de esta investigación y al tamaño de la población del estudio, es necesario llevar a cabo investigaciones similares adicionales que otorguen mayor información al respecto mediante valoración de la inmunidad celular, respuesta adaptativa y generación de anticuerpos espáticos.

Es necesario valorar los mecanismos de entrenamiento inmunológico desencadenados por la BCG en diversos tipos de infecciones virales, bacterianas o fúngicas.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Stunnenberg HG, Neill LAJO, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. 2017;352(6284):1–23.
2. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. Erratum: BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Proc. Natl. Acad. Sci. (2020) 117 (17720-17726) DOI: 10.1073/pnas.2008410117). Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(44):27741–2.
3. Barragán BS, Isabel M, García A, Alejandra K, Castillo C, Romero SL, et al. 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. 2020;19(3):415–26.
4. Jirjees FJ, Bashi YHD, Al-Obaidi HJ. COVID-19 Death and BCG Vaccination Programs Worldwide. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2021;84:13–21.
5. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. Front Immunol. 2020;11(October 2020):1–17.
6. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020;98(1).
7. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Del-Río C. The SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus pandemic: Current situation and implications for Mexico. Arch Cardiol Mex. 2020;90:7–14.
8. Patruno C, Stingeni L, Fabbrocini G, Hansel K, Napolitano M. Dupilumab and COVID-19: What should we expect? Dermatol Ther. 2020;33(4):18–20.
9. Instituto de Salud Carlos III. Informe del Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII) (COVID-19) - Factores de Riesgo en la Enfermedad por SARS-CoV-2. Minist Cienc e innovación [Internet]. 2020;2:1–9. Available from: [https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 %28COVID-19%29\\_2.pdf](https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 %28COVID-19%29_2.pdf)
10. Health WHO, Programme E, Panel EA, Preparedness IPC, Guidance IPC, Group D, et al. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 2020;(March):1–10.
11. Nithya C Achaiah. Sindhu B Subbarajasetty. Rajesh M Shetty. REVIEW ARTICLER0 and Re of COVID-19: Can We Predict When the Pandemic



Outbreak will be Contained? Indian Journal of Critical Care Medicine; 2020.

12. JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillén VF A-MJ, Gutierrez F C-MC. Periodo de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. Rev Clínica Española. 2020;
13. Amador IA, Anzaldo JB, Elena L, Binaghi C, Fernando G, Romero P, et al. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latinoam Infectología Pediátrica. 2020;33:5–9.
14. Boyton, Rosemary J. Altmann DM. The immunology of asymptomatic SARS-CoV-2 infection\_ what are the key questions\_\_ Enhanced Reader.pdf. Nature Reviews Immunology; 2021.
15. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - - Current perspectives. Pulmonology [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>
16. Soto Pastian G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 ( SARS-CoV-2 ). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int J Odontostomat., 2020;14(3):331–7.
17. Sanz, J Monserrat. Gómez Lahoz, A M. Oliva Martín R. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2 : inmunopatología de la COVID-19. Medicine (Baltimore). 2021;(January).
18. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2020;34(February):2–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
19. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guia clinica para el tratamiento de la COVID-19 en mexico. Cenetec. 2021;
20. Mamiko, Onoda. Martínez Chamorro MJ. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Abril de 2020. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2020. p. 1–15.
21. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. 2020;2019:1–13.
22. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. 2020;71(16).
23. Díaz-jiménez IV. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus. Interpretation of diagnostic tests for the SARS-Cov-2 virus. Acta Pediátrica México. 2020;41(Supl 1):51–7.
24. Özdemir Ö. Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ): Diagnosis and

- Management. *Erciyes Med.* 2020;42(3):242–7.
25. Marco JJG, Pasquín MJÁ, Martín SM. Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria.* 2021;28(8):442–51.
  26. Grupo Técnico Asesor de Vacunación Covid-. Priorización inicial y consecutiva para la vacunación contra SARS-CoV-2 en la población mexicana. Recomendaciones preliminares. *Salud Publica Mex.* 2020;63(2 MarAbr):288–309.
  27. Dirección General de Investigación Estratégica. Temas Estratégicos No. 90 Política Nacional de Vacunación contra la COVID-19: avances y desaríos. Inst Belisario Domínguez Senado la Republica. 2021;
  28. Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, Díaz FE, Vasquez AE, Lay MK, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol.* 2019;10(November):1–14.
  29. Tapela K, Ochieng' Olwal C, Quaye O. Parallels in the pathogenesis of SARS-CoV-2 and M. tuberculosis: A synergistic or antagonistic alliance? *Future Microbiol.* 2020;15(18):1691–5.
  30. Mohapatra PR, Mishra B. BCG Vaccination Policy and Protection Against COVID-19: Correspondence. *Indian J Pediatr.* 2020;87(9):772–3.
  31. World Health Organization. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. *Sci Br [Internet].* 2020;36(April):2019–20. Available from: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)
  32. Ritz N, Hanekom WA, Robins-browne R, Britton WJ, Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;
  33. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP. Asociación Española de Pediatría. 2022.
  34. O'Neill, L.A.J., Netea MG. BCG-induced trained immunity can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;335–337.
  35. Bergamaschi C, Terpos E, Rosati M, Felber BK, Pavlakis GN, Bergamaschi C, et al. Article Systemic IL-15 , IFN- g , and IP-10 / CXCL10 signature associated with effective immune response to SARS- CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients II Systemic IL-15 , IFN- g , and IP-10 / CXCL10 signature associated with effective immune response to SARS-CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients. *CellReports [Internet].* 2021;36(6):109504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109504>