

ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

<https://doi.org/10.18004/rspp.2021.diciembre.49>

Predictores de hospitalización por COVID-19: rol de la vacuna BCG y del antecedente de Dengue

Predictors of hospitalization for COVID-19: role of BCG vaccine and Dengue history

Domingo Pérez Bejarano¹, Laura Mendoza², Edgar Giménez³, Patricia Echeverría²,
Susana Sánchez², Laura González², José Fusillo⁴, Luis Gómez⁴, Belén Ibarra⁴,
Nelson Lepretti⁴, Sofía Bertón⁴, Guillermo Arbo⁵, Eduardo Cano⁶, Carlos Pallarolas⁶,
Henry Britez⁶, Ana Jara⁶, Laura Flores³

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General de Luque, Central, Luque, Paraguay.²Salud y Nutrición Paraguay, Central, Fernando de la Mora, Paraguay.³Investigación para el Desarrollo, Asunción, Paraguay.⁴Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Ambientales, Asunción, Paraguay.⁵Sanatorio Santa Julia, Asunción, Paraguay.⁶Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Integrado al Instituto Previsión Social de Alto Paraná

Correspondencia: Laura Mendoza, correo electrónico: dralmendoza@gmail.com

Responsable editorial: Dra. Miriam Espinola de Canata

Cómo referenciar este artículo: Pérez Bejarano, D, Mendoza L, Giménez E, Echeverría P, Sánchez S, González L, et al. Predictores de hospitalización por COVID-19: rol de la vacuna BCG y del antecedente de Dengue. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(2):49-56

Recibido el 13 de junio de 2021, aprobado para publicación el 11 de noviembre de 2021

RESUMEN

Introducción: Debido a la diferente epidemiología de la COVID-19 en diferentes regiones del planeta, es relevante conocer el impacto de variables sanitarias propias de cada país.

Objetivo: Evaluar el rol del antecedente de vacunación con BCG y la historia reciente de Dengue entre los factores de riesgo para internación de pacientes con COVID-19.

Métodos: Estudio observacional, de tipo transversal que, mediante entrevista estructurada, consignó variables sociodemográficas y clínicas en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en cuatro instituciones de salud del Paraguay durante septiembre a diciembre de 2020. Modelos de regresión logística evaluaron factores asociados al desenlace.

Resultados: Fueron incluidos 397 pacientes. La frecuencia de hospitalización fue mayor en individuos de sexo masculino, edad > 40 años, menor ingreso económico, obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Hubo menos hospitalización entre el personal de salud y en quienes refirieron asma bronquial. El sexo masculino (ORa 3,72; IC95% 2,22-6,22), la hipertensión arterial (ORa 2,46; IC95% 1,30-4,64), el ingreso económico (ORa 1,98; IC95% 1,03-3,80), la labor hospitalaria (ORa 0,20; IC95% 0,11-0,37) y el asma bronquial (ORa 0,40; IC95% 0,20-0,82) se mostraron influyentes al análisis multivariado. En ciertos modelos estudiados por regresión logística aquellos que refirieron historia de vacunación con BCG se asociaron a menor frecuencia de internación hospitalaria. El antecedente de dengue sintomático no cupo entre las variables relevantes relativas al desenlace.

Conclusiones: Entre varios modelos de predicción de severidad de la COVID-19, el antecedente de vacunación con BCG puede asociarse a las tasas de hospitalización con cierto impacto.

Palabras Clave: COVID-19; hospitalización; vacuna BCG; Dengue.

ABSTRACT

Introduction: Due to the different epidemiology of COVID-19 in different regions of the world, it is important to know the impact of health variables specific to each country.

Objective: To evaluate the role of history of BCG vaccination and recent history of dengue among risk factors for hospitalization of patients with COVID-19.

Methods: Observational, cross-sectional study that recorded sociodemographic and clinical variables by means of structured interview in patients diagnosed with COVID-19 in four health institutions in Paraguay (September to December 2020). Logistic regression models evaluated factors associated with outcome.

Results: 397 patients were included. The frequency of hospitalization was higher in male patients, age > 40 years, lower income, obesity, hypertension and diabetes mellitus. There was less hospitalization among health personnel and in those who reported bronchial asthma. Male sex (ORa 3.72; 95%CI 2.22-6.22), arterial hypertension (ORa 2.46; 95%CI 1.30-4.64), income (ORa 1.98; 95%CI 1.03-3.80), healthcare worker (ORa 0.20; 95%CI 0.11-0.37) and bronchial asthma (ORa 0.40; 95%CI 0.20-0.82) were influential in the multivariate analysis. In certain models studied by logistic regression, those who reported a history of BCG vaccination were associated with a lower frequency of hospitalization. History of symptomatic dengue fever was not among the relevant variables related to outcome.

Conclusions: Among several COVID-19 severity prediction models, BCG vaccination history may be associated with hospitalization rates.

Key Words: COVID-19; hospitalization; BCG vaccine; Dengue.

INTRODUCCIÓN

La identificación de factores de riesgo para la hospitalización de pacientes con COVID-19 estructurando modelos que contemplen variables sanitarias propias de cada región es necesaria ya que el impacto de la pandemia es errático en diferentes países.

Una cohorte de derivación (China) suministró datos que proporcionó modelos con mejor desempeño de predicción que el índice de severidad de neumonía (PSI), validando estos hallazgos en cohortes de China, Italia y Bélgica⁽¹⁾. Transcurrido más de un año de pandemia existe un consenso casi global sobre el riesgo que conllevan los adultos mayores y determinadas comorbilidades, sin embargo, ¿cuáles son las variables que quedan fuera de esta “ecuación del todo”, especialmente en países de Latinoamérica?.

Los pueblos originarios⁽²⁾, las diferentes capacidades sanitarias de los países⁽³⁾, la diversidad en la densidad poblacional y privación socioeconómica⁽⁴⁾, también determinan los desenlaces de la infección por el nuevo coronavirus y son algunas de las características que confluyen en los países en vías de desarrollo iluminando un trecho de investigaciones que aún falta consolidar.

El papel que desempeña el antecedente de la vacunación con BCG en diferentes características de la COVID-19 arroja controversias. Por un lado, se menciona una disminución de la incidencia y la mortalidad en áreas con mayor cobertura de la vacuna⁽⁵⁾ mientras que por otro, no se confirman estos enunciados⁽⁶⁾.

También es un área poco explorada la antesala de regiones endémicas de Dengue y el impacto de la actual pandemia. Un estudio propone un mecanismo inmunológico de protección conferido por el antecedente de Dengue contra el nuevo coronavirus⁽⁷⁾, mientras que otros investigadores encontraron que las zonas más afectadas por el *SARS-CoV-2* se localizaron en regiones que presentaron el 66% de casos de dicha arbovirosis⁽⁸⁾.

En este estudio evaluamos los factores predictores de hospitalización de pacientes con COVID-19 en el Paraguay, con énfasis en el rol del antecedente de vacunación con BCG y la historia de Dengue.

MATERIAL Y MÉTODOS

Un estudio transversal, observacional fue realizado entre los meses de septiembre a diciembre del año 2020. La población de estudio incluyó a adultos de ambos sexos con edades comprendidas entre 20 a 69 años (RT-PCR positivos para *SARS-CoV-2*) que fueron atendidos en: a) Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Ambientales (INERAM) del Ministerio de Salud Pública (MSPyBS), b) Hospital Integrado Respiratorio del Instituto de Previsión Social (IPS) y MSPyBS del Alto Paraná, c) Hospital General de Luque y d) Sanatorio Privado Santa Julia. Se excluyeron mujeres con embarazo en curso. Los sujetos eran elegibles posterior a los 14 días después del retorno positivo de RT-PCR para *SARS-CoV-2*. Fueron contactados y se les explicó el objetivo, alcance, y los aspectos éticos de la investigación mediante lectura de consentimiento informado.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Para el cálculo del tamaño de la muestra fue utilizada la fórmula para una población finita con base en la población total de adultos entre 20 y 69 años (RT-PCR / *SARS-CoV-2* positivos) a nivel nacional hasta el mes de inicio del relevamiento de datos (22.230 casos). Asumiendo un subregistro del 50% se proyectó la cifra 33.345 sujetos. Para un intervalo de confianza del 95%, error de muestreo del 5% y proporción de 0,01 (porcentaje de pacientes con antecedentes de Dengue diagnosticados en el mes de febrero del 2020 en el que se registró la más alta incidencia en Paraguay y en el Cono Sur)⁽⁹⁾, el tamaño de muestra calculado fue de 366 sujetos.

Profesionales de salud entrenados, mediante entrevistas presenciales, aplicaron un cuestionario semiestructurado elaborado ad hoc (previamente validado y ajustado) para obtención de información. Las variables consignadas para estudio fueron: edad, sexo, actividad laboral (personal de salud o no), ingreso económico (según salario mínimo vigente cuyo monto actual es 335 dólares), índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula $\text{peso}(\text{kg}) / \text{altura}(\text{m})^2$ según los criterios de la OPS, inmunización previa con vacuna BCG constatada por la presencia de cicatriz, antecedente de Dengue en cualquiera de sus formas clínicas diagnosticado por un profesional médico durante los años 2019-2020, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), patología cardíaca conocida u otras comorbilidades (neoplasia, VIH u otros). La gravedad de infección por *SARS-CoV-2* fue clasificada en leve, moderada o severa, según cuadro de referencia de la Sociedad Paraguaya de Neumología, (leve: individuo sintomático con tratamiento domiciliario; moderado: individuo hospitalizado en sala no UCIA; y severo: internado en UCIA). Como desenlace de interés se utilizó la variable hospitalización (moderados + severos). Los datos, una vez sistematizados en una planilla electrónica de Microsoft Excel® versión 2016, fueron sometidos a pruebas de calidad y posteriormente analizados con el paquete estadístico Stata® versión 12 (StataCorp, Copyright 1985-2011 StataCorp LP, College Station, Texas 77845 EEUU).

Variables cuantitativas se muestran en medidas de tendencia central y dispersión, según su distribución (media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico), y las cualitativas están resumidas en frecuencias absolutas y porcentajes. Para análisis bivariados fue utilizado Chi Cuadrado. Fue aplicado el análisis de Regresión Logística para evaluar la predicción de variables independientes sobre la condición de haber sido hospitalizados o no de los sujetos estudiados. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Fueron respetados todos los aspectos éticos según Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y el protocolo de la investigación fue evaluado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Pediátrico “Niños de Acosta Ñu” (MSPyBS) y aprobado con código-acta N° 000195.

RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo compuesta por 397 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión y acudieron a los

servicios de salud citados arriba. La frecuencia de individuos reclutados por servicios fue como sigue: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Ambientales (INERAM) 117 pacientes (29,5 %), Hospital General de Luque 99 pacientes (24,9 %), Hospital Integrado Respiratorio de IPS/MSPyBS del Alto Paraná 98 pacientes (24,7 %) y Sanatorio Privado Santa Julia 83 pacientes (20,9 %).

En la Tabla 1 se observan las características sociodemográficas y antropométricas de la población estudiada. En relación a la vacunación con BCG y antecedentes de padecimiento de Dengue previo al cuadro de infección por *SARS-COV-2* se observó que el 82,6% de los pacientes fueron vacunados y el 36,5% de los participantes refirió no haber sido diagnosticado con Dengue durante el periodo 2019 y los primeros meses del año 2020.

En cuanto a la severidad de la infección el 13,8% desarrolló la forma grave y el 53,4% requirió de hospitalización. Los antecedentes clínicos consignados mostraron hipertensión arterial en 27,5%, diabetes mellitus en 14,7%, asma 15,6% y EPOC en 4,3% de los casos.

La Tabla 2 muestra características sociodemográficas y comorbilidades en relación a la severidad de la COVID-19.

La tabla 3 muestra los Odds Ratio del análisis univariado y los Odds Ratio ajustados al análisis multivariado, donde el sexo masculino (Odds Ratio ajustado u ORa 3,72 [2,22–6,22]), percibir menos de un salario mínimo (ORa 1,98 [1,03–3,80]) y tener antecedente de hipertensión arterial (ORa 2,46 [1,30–4,64]) permanecieron como predictores independientes de hospitalización. Ser trabajador de la salud (ORa 0,20; IC95% 0,11–0,37) y la historia de asma bronquial (ORa 0,40; IC95% 0,20–0,82) esbozaron menor riesgo para internación.

El desempeño del Modelo 1 obtuvo 78,7% de sensibilidad, 61,7% de especificidad, 70,3% valor predictivo positivo (VPP), 71,6% valor predictivo negativo (VPN) y el área bajo la curva (AUC) fue 0,7830; el Modelo 2 tuvo 75,6% de sensibilidad, 68,4% de especificidad, VPP 73,5%, VPN 70,7% y AUC, por último, el Modelo 3 obtuvo un 75% de sensibilidad, 70,5% de especificidad, VPP 74,6%, VPN 70,9% y AUC 0,8113.

Tabla 1. Características demográficas y económicas de los pacientes con resultado RT-PCR positivo para SARS-COV-2 (n= 397)

Características demográficas y económicas	n o	Media	% o SD
Edad (años)^a		44,3	12,2
Categorías de edad, n (%)			
20 a 29 años	46		11,6
30 a 39 años	122		30,7
40 a 49 años	93		23,4
50 a 59 años	80		20,2
60 a 60 años	56		14,1
IMC (kg/m²)	29,9		6,7
Sexo			
Femenino	197		49,6
Masculino	198		49,9
No refiere	2		0,5
Población de riesgo, n (%)			
Si (≥60 años)	56		14,1
No (<60 años)	341		85,9
Departamento de residencia, n (%)			
Alto Paraná	96		24,2
Central	233		58,7
Capital	44		11,1
Otros	24		6,0
Área de residencia, n (%)			
Urbana	384		96,7
Rural	13		3,3
Tipo de servicio de salud de asistencia, n (%)			
Público	314		79,0
Privado	83		21,0
Actividad laboral, n (%)			
Personal de salud	141		35,5
No personal de salud	256		64,4
Ingresos económicos, n (%)			
Menos de 1 sueldo mínimo	82		20,7
Hasta 2 sueldos mínimos	145		36,5
Mayor a 2 sueldos mínimos	170		42,8

^aDatos resumidos como media y desviación estándar

Tabla 2. Características demográficas, clínicas e historia de BCG y dengue distribuidos según cuadro clínico de COVID-19 estudiados en este trabajo (n=397)

Características	Cuadro clínico			valor p
	Leve n=185	Moderado n=157	Grave n=55	
Edad (años), □ (DE)	39,7 ± 10,7 ^{¶, ≈}	46,3 ± 12,0 ^{¶, X}	53,9 ± 10,2 ^{X, ≈}	0,0001 ^a
Población de riesgo, n (%)				
Si (≥60 años)	176 (51,6)	128 (37,5)	37 (10,9)	0,001 ^b
No (<60 años)	9 (16,1)	29 (51,8)	18 (32,1)	
Sexo, n (%)				
Femenino	128 (65,0)	51 (25,9)	18 (9,1)	0,001 ^b
Masculino	56 (28,3)	105 (53,0)	37 (18,7)	
No refiere	1 (50,0)	1 (50,0)	-	
Tipo de servicio de salud de asistencia, n (%)				
Público	141 (44,9)	124 (39,5)	49 (15,6)	0,119 ^b
Privado	44 (53,0)	33 (39,8)	6 (7,2)	
Actividad laboral, n (%)				
Personal de salud	110 (78,0)	24 (17,0)	7 (5,0)	0,001 ^b
No personal de salud	75 (29,3)	133 (52,0)	48 (18,7)	
Ingresos económicos, n (%)				
Menos de 1 sueldo mínimo	23 (28,0)	39 (47,6)	20 (24,4)	0,001 ^b
Hasta 2 sueldos mínimos	71 (49,0)	56 (38,6)	18 (12,4)	
Más de 2 sueldos mínimos	91 (53,5)	62 (36,5)	17 (10,0)	
IMC (Kg/m²), □ (DE)	28 ± 5,1 ^{¶, ≈}	31,4 ± 7,4 [¶]	32,1 ± 7,8 ^{X≈}	0,0001 ^a
Estado Nutricional, n (%)				
Sin obesidad	122 (54,2)	83 (36,9)	20 (8,9)	0,001 ^b
Con obesidad	60 (35,9)	73 (43,7)	34 (20,4)	
Hipertensión arterial, n (%)				
Si	26 (23,8)	56 (51,4)	27 (24,8)	0,001 ^b
No	159 (55,2)	101 (35,1)	28 (9,7)	
Diabetes Mellitus 2, n (%)				
Si	15 (25,9)	25 (43,1)	18 (31,0)	0,001 ^b
No	169 (50,0)	132 (39,1)	37 (13,9)	
Enfermedad cardiaca, n (%) **				
Si	7 (36,8)	9 (47,4)	3 (15,8)	0,681 ^b
No	177 (47,1)	147 (39,1)	52 (13,9)	
EPOC, n (%) *				
Si	4 (23,5)	7 (41,2)	6 (35,3)	0,019
No	181 (47,8)	149 (39,3)	49 (12,9)	
Asma, n (%) *				
Si	38 (61,3)	19 (30,7)	5 (8,1)	0,034 ^b
No	146 (43,7)	138 (41,3)	50 (15,0)	
Vacunación contra tuberculosis (BCG)				
Si	158 (48,2)	128 (39,0)	42 (12,8)	0,530
No	23 (37,7)	26 (42,6)	12 (19,7)	
No sabe	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	
Diagnóstico reciente de dengue (2019 - 2020)				
Si	68 (46,9)	61 (42,1)	16 (11,0)	0,296
No	111 (45,7)	94 (38,7)	38 (15,6)	
No sabe	6 (75,0)	2 (25,0)	-	

* Resultados estimados con base en n=396, una persona refirió no conocer su condición

a Diferencias evaluadas utilizando la prueba t Student

b Asociaciones evaluadas utilizando la prueba Chi2 o la prueba exacta de Fisher

¶ Diferencias significativas entre leve y moderada y grave; ≈ Diferencias significativas entre leve y grave; X

Diferencias significativas entre moderado y grave

Tabla 3. Odds Ratio para hospitalización por COVID-19 en los pacientes RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 en cuatro hospitales de referencia^a

	Análisis univariado		Análisis multivariado		
	OR (IC95%)	valor p	ORa (IC95%)	valor p	Coefficiente beta
>40 años	3,10 (2,05 ; 4,69)	<0,001	1,33 (0,77 ; 2,31)	0,300	0,2898
Sexo masculino	4,70 (3,07 ; 7,20)	<0,001	3,72 (2,22 ; 6,22)	<0,001	1,3134
Personal de Salud	0,11 (0,07 ; 0,18)	<0,001	0,20 (0,11 ; 0,37)	<0,001	-1,5939
Ingresos económicos	2,72 (1,60 ; 4,61)	<0,001	1,98 (1,03 ; 3,80)	0,039	0,6855
Obesidad	2,11 (1,40 ; 3,18)	<0,001	1,39 (0,83 ; 2,31)	0,202	0,3294
Hipertensión arterial	3,93 (2,39 ; 6,47)	<0,001	2,46 (1,30 ; 4,64)	0,006	0,8991
Diabetes Mellitus 2	2,87 (1,53 ; 5,36)	<0,001	1,29 (0,60 ; 2,78)	0,515	0,2552
EPOC	2,97 (0,95 ; 9,28)	0,061			
Asma	0,49 (0,28 ; 0,85)	0,012	0,40 (0,20 ; 0,82)	0,012	-0,9028
Vacunación con BCG	1,53 (0,88 ; 2,69)	0,134			
Antecedente de Dengue	1,05 (0,70 ; 1,60)	0,788			

OR: Odds Ratio. ORa: Odds ratio ajustados. IC: Intervalo de Confianza. categoría de referencia: 1. HTA: Hipertensión arterial. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a Modelos de regresión logística

Tabla 4. Factores que predicen la hospitalización en los pacientes con retorno positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 que acudieron a cuatro hospitales de referencia.

Variable	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	OR	IC del 95%	valor p	OR	IC del 95%	valor p	OR	IC del 95%	valor p
Vacunación con BCG									
Si	Ref.			Ref.			Ref.		
No	1,93	1,05 - 3,55	0,035	1,89	1,01 - 3,53	0,044	1,85	0,97 - 3,52	0,061
Sexo									
Femenino	Ref.			Ref.			Ref.		
Masculino	5,26	3,39 - 8,17	<0,001	4,94	3,16 - 7,72	<0,001	5,13	3,22 - 8,17	<0,001
Obesidad									
No	-	-	-	Ref.			Ref.		
Si	-	-	-	1,85	1,18 - 2,90	0,008	1,52	0,95 - 2,43	0,082
Hipertensión arterial									
No	-	-	-	-	-	-	Ref.		
Si	-	-	-	-	-	-	3,67	2,10 - 6,38	<0,001

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. Ref.: categoría de referencia

^a Modelos de regresión logística.

Modelo 1: Variable respuesta (Hospitalización) = Vacunación con BCG + Variable demográfica (Sexo) + ε.

Modelo 2: Modelo 1 + Variable nutricional (Obesidad, IMC > 30 kg/m²)

Modelo 3: Modelo 2 + Antecedente clínico (Hipertensión arterial)

DISCUSIÓN

Este estudio proporciona evidencias sobre factores de riesgo de hospitalización en pacientes con COVID-19 en una muestra de cuatro hospitales de referencia del Paraguay. En un modelo global el sexo masculino, la hipertensión arterial y el nivel de ingreso económico fueron las variables asociadas a mayor frecuencia de internación hospitalaria, mientras que los antecedentes de asma bronquial y la ocupación como personal de salud se vincularon a menores tasas del desenlace. Comparados a estudios realizados en países de alto ingreso^(10,11) no hemos observado como variables determinantes la edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, nefropatías crónicas e ictus cerebral. Esto probablemente se deba a que en esta muestra se incluyeron solo a 14% de adultos mayores y esto incide en la proporción

de las comorbilidades. No obstante, es relevante destacar que una mayor proporción de complicaciones y menores tasas de recuperación se produce entre los adultos jóvenes y de mediana edad en los países en desarrollo⁽¹²⁾.

Al igual que lo hallado en nuestro estudio, un meta-análisis confirmó que la tasa de desenlaces adversos es mayor en el género masculino. Esto podría deberse a que: a) las mujeres producen más interferón tipo 1 (citoquina importante en la respuesta ante el SARS-COV-2), b) el estradiol aumenta la producción de anticuerpos, la hipermutación somática y la respuesta de las células T⁽¹³⁾, c) la testosterona podría disminuir en cierta medida algunas respuestas inmunológicas y patrocinar el clivaje de la proteína S del nuevo coronavirus facilitando así su unión al receptor ACE2 y, d) en los hombres hay mayor tasa

de comorbilidades y hábitos viciosos. En su conjunto esto genera la propuesta de una “hipótesis androgénica”, según algunos autores⁽¹⁴⁾.

El mecanismo exacto del impacto de la hipertensión arterial en las formas severas de la infección no está dilucidado. Los hipertensos infectados por SARS-COV-2 muestran mayores niveles de lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y dímero-D reflejando una reacción inflamatoria excesiva⁽¹⁵⁾. Este factor podría ser la antesala a un mayor daño al acaecer la infección. Algunos autores exigen que, para explicar a la hipertensión arterial como riesgo independiente, debe ajustarse a la presencia de enfermedades cardiovasculares⁽¹⁶⁾. Cierta tropismo hacia las células del sistema cardiovascular puede establecerse en determinado contexto ya que en la cardiomiopatía isquémica existen elevados niveles de ACE2 comparados con individuos sin cardiopatías⁽¹⁷⁾. En personas convalecientes se ha demostrado miocarditis en 60% de los casos, independiente de síntomas cardiológicos, de condiciones preexistentes y de la severidad de la COVID-19⁽¹⁸⁾. ¿Es el virus o una expresión de mediadores en sitios preferenciales o sistémicos inducidos por la infección? Dado el diseño de nuestro trabajo, desconocemos la frecuencia real de cardiopatías subyacentes en la muestra.

La interacción de factores biológicos y de condiciones socioeconómicas desfavorables caracteriza una sindemia (confluencia de dos o más epidemias)⁽¹⁹⁾. La asociación entre bajos ingresos económicos y peores desenlaces en los infectados por el SARS-COV-2 es aún más intensa en los países en desarrollo⁽¹²⁾, como hemos confirmado en este ensayo. Esta relación debería ser tomada en cuenta al interpretar el dispar ataque étnico de la pandemia, flanco vulnerable incluso en países desarrollados.

En el Paraguay, país con un sistema de salud pública muy frágil, hasta más de 70.000 familias corren el riesgo de enfrentar gastos catastróficos de salud al tener que realizar pagos directos para recibir atención médica cuando al menos uno de sus miembros padece de alguna enfermedad o un accidente, y esto significa que puede afectar a los hogares de tal modo que pueden producir una quiebra financiera y empujarlos por debajo de la línea de pobreza⁽²⁰⁾. Esto obliga a un enfoque mucho más amplio que la simple mirada epidemiológica, al confrontar la pesada problemática de la COVID-19. No se trata solo del virus.

La frecuencia de asma bronquial fue menor entre el grupo de individuos hospitalizados como se reporta en una revisión sistemática⁽²¹⁾. La prevalencia de pacientes asmáticos entre quienes se internan por COVID-19, es similar a la prevalencia de asma en la población en otro estudio⁽²²⁾. Ciertos fenotipos de asma bronquial o el tratamiento con esteroides inhalatorios pueden estar relacionados con el nivel de expresión de los receptores ACE2 en el epitelio bronquial⁽²³⁾. No podemos referir el nivel de adherencia a las medidas terapéuticas de control del asma en la muestra aquí estudiada.

Hubo menos hospitalizados entre el personal de salud. Al tiempo de proyectar esta investigación, el 8% del total de infectados en el Paraguay pertenecía a este grupo particular⁽²⁴⁾. En esta fracción poblacional singular se reporta un riesgo menor de progresión hacia formas severas, debido a la distribución etaria, los niveles

de educación y adherencia a normas de bioseguridad⁽¹⁾.

Amparados en la renuncia a la tiranía de la significancia estadística⁽²⁵⁾ hicimos un análisis de subgrupos alrededor de la hospitalización como desenlace y estudiando dos variables poco abordadas como factores de riesgo relacionados. El hallazgo más resaltante de este trabajo es que el antecedente de vacunación con BCG mantiene un efecto ponderado interesante al comparar tres modelos de predicción. Junto a edad > 40 años, sexo masculino e ingreso económico proyecta una sensibilidad del 78%, un valor predictivo negativo de 71,6% y un AUC 0,78. Estos indicadores varían muy poco al adjuntar los factores hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus y asma bronquial. No hubo hallazgos relevantes asociados al historial de Dengue.

Existe evidencia que la vacuna BCG ofrece protección no específica y reduce las tasas de morbilidad y mortalidad de las infecciones virales que podría deberse a efectos inmunes “heterólogos” o no específicos que conducen a una mejor respuesta contra otros patógenos no micobacterianos (“inmunidad entrenada”). Ésta probablemente sea causada por cambios metabólicos y epigenéticos que conducen a la promoción de regiones genéticas que codifican citocinas proinflamatorias, específicamente IL-1B, que juega un papel vital en la inmunidad antiviral⁽²⁶⁾, y a un aumento en especies de oxígeno reactivo por monocitos y macrófagos⁽²⁷⁾. Análisis “in silico” proponen que la BCG contiene algunas secuencias de aminoácidos similares a componentes estructurales del SARS-COV-2, lo que evocaría algún tipo de reacción cruzada cuando las células T intervienen⁽²⁸⁾. Boer y cols, después de aplicar la vacuna BCG a individuos con test de tuberculina negativo, prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) en suero negativo y sin antecedente de vacunación previa, observaron una reacción inmunológica dicotómica, ya que en un grupo se indujo una amplia respuesta pro-inflamatoria (interferón gama, IL-2, TNF- α , células T CD4 polifuncionales, IL17A y células T CD8), mientras que en otro grupo solo se generaron células T CD8 reguladoras⁽²⁹⁾. En una cohorte de adultos (35-41 años) no hubo diferencia en la tasa de COVID-19 entre vacunados y no vacunados con BCG en la infancia, pero no se pudo concluir sobre asociación entre la vacuna y la severidad de la infección⁽³⁰⁾. Un importante estudio multinacional (BRACE, NCT04327206) se encuentra en pleno desarrollo buscando evaluar si existe o no un efecto protector de la vacuna en el personal de salud contra el nuevo coronavirus⁽³¹⁾.

Entre las fortalezas de la investigación se destaca la recolección prospectiva de los datos ya que las controversias sobre asociación o no devienen mayoritariamente de estudios ecológicos y pocos modelos observacionales de derivación contemplan entidades nosológicas particulares de los países tropicales. Es interesante destacar la inclusión mayoritaria de adultos de mediana edad, ya que en las trincheras una pregunta relevante apunta al impacto de la pandemia en este grupo etario en particular, a veces sin comorbilidades. Es el fenotipo inmunológico? ¿o son las variables socioeconómicas?. Otro aspecto robusto de la muestra es que en ella se incluyeron las dos regiones de mayor tasa de ataque de la COVID-19 en Paraguay.

Entre las limitaciones podemos señalar que la ausencia de cicatriz no excluye el antecedente de vacunación por BCG y por ende sus potenciales efectos. Además, la otra variable investigada, la historia de dengue, tal como la hemos consignado en la colecta de datos relega al contingente de asintomáticos, lo cual puede incidir en los hallazgos. Reconocemos, además, un posible sesgo de selección al no incluir datos de los pacientes que fallecieron, evento que también puede influenciar las conclusiones de nuestro trabajo. Los modelos pueden ser recalibrados para los diferentes tiempos de pandemia y se necesitarán estudios de validación, aunque la gran respuesta clínica la tendremos después de los ensayos multinacionales en curso.

En conclusión, y en un modelo global, el sexo masculino, la hipertensión arterial y el nivel de ingreso económico se mostraron como variables asociadas a mayor frecuencia de hospitalización, mientras que el personal de salud y los antecedentes de asma bronquial se vincularon a menores tasas de internación. En un análisis de subgrupo el antecedente de vacunación con BCG, la edad >40 años, el sexo masculino y el ingreso económico fueron determinantes del desenlace estudiado en esta muestra de 4 centros de referencia de manejo de COVID-19 en el Paraguay. El antecedente de Dengue no tuvo efecto ponderado relevante entre las variables predictores del desenlace.

Fuente de financiación: Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT); proyecto PINV20-399; Asunción-Paraguay

Contribución de los autores

Concepción/diseño del trabajo: Pérez Bejarano D, Mendoza L, Sánchez S.

Recolección de datos/información: Pérez Bejarano D, Arbo G, Fusillo J, Mendoza L, Cano E, Pallarolas C, Brítez H, Gómez L, Ibarra B, Lepretti N, Bertón S, Jara Rolon A.

Análisis de los datos: González L, Sánchez S, Echeverría P, Pérez Bejarano D, Giménez E, Flores L.

Revisión bibliográfica: Pérez Bejarano D.

Preparación del manuscrito: Pérez Bejarano D, Sánchez S, González L, Mendoza L

Revisión de la versión final: Pérez Bejarano D, Mendoza L, González L, Giménez E.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu G, Yang P, Xie Y, y cols. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study. *Eur Respir J.* 2020 Aug 20;56(2):2001104. doi: 10.1183/13993003.01104-2020
2. Berumen J, Schmulson M, Alegre-Diaz J y cols. Risk of infection and hospitalization by Covid-19 in Mexico: a case-control study. *MedRxiv* 20104414 (Preprint).2020 (acceso el 4 marzo 2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20104414>.
3. Verhagen, M.D., Brazel, D.M., Dowd, J.B. y cols. Forecasting spatial, socioeconomic and demographic variation in COVID-19 health care demand in England and Wales. *BMC Med* 2020; 18 : 203; <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01646-2>.
4. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, y cols. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
5. Katbi M, Adeoye O, Adedoyin A, y cols.A. Multicountry Level Comparison of BCG Vaccination Policy and COVID-19 Cases and Mortality. *J Infect Dis Epidemiol* 2020; 6:131. doi.org/10.23937/2474-3658/1510131.
6. Riccò M, Gualerzi G, Ranzieri S y cols. Stop playing with data: there is no sound evidence that Bacille Calmette-Guérin may avoid SARS-CoV-2 infection (for now). *Acta Biomed.* 2020; 91(2):207-213. Published 2020 May 11. doi:10.23750/abm.v91i2.9700.
7. Silvestre OM, Costa LR, Lopes BVR y cols. Previous dengue infection and mortality in COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 73 (5). doi: 10.1093/cid/ciaa1895.
8. Ribeiro VST, Telles JP, Tuon FF. Arboviral diseases and COVID-19 in Brazil: Concerns regarding climatic, sanitation, and endemic scenario. *J Med Virol.* 2020 ;92(11):2390-2391. doi: 10.1002/jmv.26079
9. OMS/OPS. Actualización epidemiológica: Dengue. (Internet). 2020 (Citado 6 marzo 2021). Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=51692-7-de-febrero-de-2020-dengue-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=es.
10. Petrilli CM, Jones SA, Yang J y cols. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
11. Reilev M, Kristensen K, Pottegard A y cols. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(5):1468-1481. doi: 10.1093/ije/dyaa140.
12. Chauvin j, Fowler A, Herrera N. The younger age profile of COVID-19 deaths in developing countries. *Inter-American Development Bank; IDB-WP-1154.* (Internet). 2020 (Citado 6 marzo 2021). Disponible en <https://publications.iadb.org/publications/english /document/The-Younger-Age-Profile-of-COVID-19-Deaths-in-Developing-Countries.pdf>
13. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
14. John J, Kesner K. COVID-19: the androgen hypothesis. *Afr J Urol.* 2020;26 (1):55. doi: 10.1186/s12301-020-00075-0.
15. Huang S, Wang J, Liu F y cols. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res.* 2020; 43(8):824-831. doi: 10.1038/s41440-020-0485-2.
16. Leiva Sisniegues CE, Espeche WG, Salazar MR, y cols. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55: 2001148. doi.org/10.1183/13993003.01148-2020.
17. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E y cols. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans.

- European Heart Journal 2005; 26:369–375. doi.org/10.1093/eurheartj/ehi114.
18. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I y cols. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
 19. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet.* 2020; 396(10255):874. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6.
 20. Giménez E, Flores L, Rodríguez J y cols. Gastos catastróficos de salud en los hogares del Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018;16(2): 38-48. 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2018.016(02)38-048.
 21. Mendes NF, Jara CP, Mansour E y cols. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):5. doi: 10.1186/s13223-020-00509-y.
 22. Broadhurst R, Peterson R, Wisnivesky JP y cols. Asthma in COVID-19 Hospitalizations: An Overestimated Risk Factor? *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17(12):1645-1648. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-613RL.
 23. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB y cols. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1):203-206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
 24. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Reporte de situación N°31 OPS/OMS Paraguay. 23 de octubre 2020. (Internet). Citado el 7 de marzo 2021. Disponible en <https://www.paho.org/es/file/77516/download?token=P7coQQ2d>.
 25. Wasserstein R, Schirm A y Lazar N. Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ ”. *The American Statistician* 2019; 73(1), 1-19, doi: 10.1080/00031305.2019.1583913.
 26. Arts RJW, Carvalho A, La Rocca C, y cols. Immunometabolic Pathways in BCG-Induced Trained Immunity. *Cell Rep.* 2016;17(10):2562-2571. doi:10.1016/j.celrep.2016.11.011.
 27. Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, y cols. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 89–100.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010
 28. Tomita Y, Sato R, Ikeda T y col. BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis. *Vaccine.* 2020 ;38(41):6352-6356. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.045.
 29. Boer MC, Prins C, van Meijgaarden KE y cols. Mycobacterium bovis BCG Vaccination Induces Divergent Proinflammatory or Regulatory T Cell Responses in Adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 ; 22(7):778-88. doi: 10.1128/CVI.00162-15.
 30. Hamiel U, Kozler E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA.* 2020 ; 323 (22) : 2340 – 2341. doi:10.1001/jama.2020.8189.
 31. Curtis N y cols. BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE). Identifier NCT04327206. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.