

# Impacto de la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente sobre la enfermedad neumocócica invasiva tras su introducción en los calendarios rutinarios infantiles

04/09/2020

Baxter R, Aukes L, Pelton S et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease after the introduction into routine pediatric use. *J Pediatr Infect Dis J* <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa035>

En 2010 los Estados Unidos reemplazaron en el calendario infantil la vacuna antineumocócica conjugada de siete serotipos por la de trece. El objetivo primario del estudio observacional es examinar el efecto de esta última vacuna en la enfermedad neumocócica invasora (ENI) antes y después de su introducción en niños de seis semanas a menos de seis años. El secundario es comparar la incidencia en los de más de seis semanas de edad.

Extrajeron los datos del *Kaiser Permanente Northern California* para comparar los periodos mayo 2010-abril 2018 y mayo 2008-abril 2010 (periodo PnC7). En los de seis semanas a seis años, la incidencia de ENI cayó desde un 11,57/100.000 a un 4.09/100.000, mientras que la de ENI por serotipos incluidos en la de trece descendió desde el 5.12/100.000 al 0.84/100.000. Los serotipos no incluidos no se modificaron significativamente. La presentación más común de la ENI fue la bacteriemia. Para todas las edades, la ENI descendió del 9.49

al 6.23/100.000 y la de los tipos vacunales del 4.67 a 1.89/100.000. Este descenso se debió, mayoritariamente, a los serotipos 19A y 7F. En todas las edades, no cambió la ENI por no vacunales. Con carácter global, los neumococos aislados tras la introducción de la vacuna PnC13 tenían mayor susceptibilidad a la penicilina, cefotaxima y a la ceftriaxona.

Los autores concluyen que tras la introducción de la vacuna descendió la ENI en todos los grupos de edad, lo que claramente sugiere efectos directos en los vacunados e indirectos en los adultos.

- [Impacto de la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente sobre la enfermedad neumocócica invasiva tras su introducción en los calendarios rutinarios infantiles](#)

---

## **La Dra. Kathryn Edwards analiza las incertidumbres de toda índole que rodean al desarrollo de las vacunas COVID-19**

04/09/2020

En la prestigiosa publicación [Nature Medicine](#), la Dra. Kathryn Edwards, de la *Vanderbilt Vaccine Research Program* y coautora de la séptima edición del libro *Plotkin's Vaccines*, repasa, de una manera excelente, la situación actual de las vacunas

frente a la COVID-19 y los retos a los que se enfrentarán una vez estén disponibles para la población.

A la vista del incremento de casos y muertes a escala mundial por COVID-19, son bienvenidas las recientes publicaciones de los resultados de la fase I de algunas vacunas. En [The New England Journal of Medicine](#), a los dos meses de haber secuenciado el genoma del SARS-CoV-2, comenzó la inoculación a voluntarios de una vacuna de ARN mensajero; en la revista [Nature](#) se publicaron datos de inmunogenicidad y seguridad de otra vacuna que utiliza una plataforma similar y en una reciente publicación aparecida en [The Lancet](#), se publican resultados de una vacuna basada en vectores de adenovirus no replicantes. La rápida generación de cada una de esas tres vacunas fue el resultado del desarrollo de trabajos previos en fase I frente al SARS-CoV-1 y MERS, así como de la evolución de nuevas tecnologías de producción de vacunas aparecidas como respuesta a patógenos emergentes.

En cuanto a la vacuna de *Moderna*, ensayada en 45 voluntarios de 18 a 55 años, al margen de presentar un aceptable perfil de seguridad, aunque con incremento de reacciones tras la segunda dosis, generó, tras esa dosis, una respuesta de anticuerpos neutralizantes y respuestas celulares Th1. La de *Pfizer/BioNTech* también se administró a 45 adultos de 18 a 55 años en régimen de dos dosis, siendo las reacciones locales y sistémicas, generalmente, leves-moderadas y autolimitadas. La segunda dosis proporcionó una respuesta booster con génesis de anticuerpos neutralizantes cuyos niveles excedían los observados en un panel de suero de convalecientes de COVID-19. En el caso de la vacuna de adenovirus de chimpancé del *Oxford Vaccine Group-AstraZeneca* participaron 1.077 voluntarios; las reacciones locales-sistémicas fueron frecuentes y en los que recibieron una segunda dosis se generaron anticuerpos neutralizantes.

Las [tres vacunas](#) ya han comenzado la fase III para conocer la eficacia de la vacuna.

Un tema que preocupa a los investigadores está relacionado con los antiguos estudios de vacunas en animales, generalmente inactivadas de virus enteros, frente al SARS-CoV-1 y MERS, en los que se demostró que la exposición en vacunados a un *challenge* con virus salvaje produjo anticuerpos no neutralizantes y respuestas celulares Th2 que se asociaron con una patológica infiltración pulmonar de eosinófilos (*vaccine enhanced disease*). Los resultados de las tres vacunas comentadas proporcionan datos tranquilizadores ya que las características de la respuesta inmune -anticuerpos neutralizantes y respuestas Th1- difieren claramente de las observadas en animales. Además, estas mismas respuestas se han comprobado en primates no humanos [vacunados](#) y [provocados](#) con virus salvaje.

A la vista de estos alentadores resultados preliminares, la pregunta es: ¿qué hace falta para, en última instancia, vacunar a 8.000 millones de personas en el planeta con dos dosis? Pues lo más importante es completar la fase III para confirmar los datos de seguridad, inmunogenicidad y por supuesto, tener datos de eficacia. Según las guías de la [FDA](#) se aprobará una vacuna siempre que esa eficacia sea al menos del 50%. Por otra parte, antes de su comercialización, el comité independiente de expertos integrantes del *Vaccine and Related Biologics Products Advisory Committee* analizará todos los datos relativos a la seguridad y eficacia. En este sentido, la FDA se ha comprometido, por boca de su [director](#), a respetar todos los pasos previos a la comercialización.

Otro aspecto capital es el de los contratos gubernamentales en marcha para la construcción de instalaciones para estas vacunas, aunque todavía se encuentren en las fases iniciales de su desarrollo. Esta estrategia apoyará su producción rápida y a gran escala. Si las vacunas que utilizan otras tecnologías -ADN, de subunidades proteicas o inactivadas- resultan prometedoras, también comenzarán en breve los ensayos para conocer su eficacia. Se espera que todos estos estudios

establezcan un correlato serológico de protección o un nivel de anticuerpos asociado con la prevención, de manera que se puedan aprobar otras vacunas en base a esos parámetros, sin llegar a la fase III.

En lo relativo a la priorización para recibir la vacuna, otro aspecto de vital trascendencia, la responsabilidad recaerá en el [Advisory Committee on Immunization Practices](#), que se verá apoyado por la [National Academy of Sciences, Engineering and Medicine](#).

A la vista de las actuales reticencias que han generado en la población las vacunas en desarrollo frente a la COVID-19, otra de las preguntas clave que surge es: ¿aceptará la población éstas u otras vacunas? El origen de las mismas reside en la falta de preocupación por la enfermedad y por sus consecuencias, por la seguridad vacunal y por la resistencia a la vacunación obligatoria. Para conseguir altas coberturas, deben abordarse estas tres áreas a sabiendas de que supondrán todo un reto. La población debe estar convencida de que el SARS-CoV-2 supone un riesgo grave, de que las vacunas son seguras y de que deberán vacunarse por el bien general de su comunidad.

La Dra. Edwards aborda, en último lugar, la vigilancia postcomercialización de la fase IV. Para ello, todos los participantes en los ensayos se seguirán entre uno y tres años para monitorizar infrecuentes efectos adversos, por lo que se han potenciado las infraestructuras de monitorización de la seguridad vacunal de la FDA y de los USCDC; asimismo, el grupo *The Brighton Collaboration* ha recopilado información de la enfermedad para poder caracterizar las reacciones potenciadas por la vacuna.

**Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.**

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

# Las diferencias en la clínica de la COVID-19 según el sexo

04/09/2020

En la revista [Nature](#) se publican las evidencias acumuladas que indican que existen diferencias en los cuadros clínicos de COVID-19 según sexo, aunque siguen desconociéndose si existen respuestas inmunes distintas y si éstas podrían explicar la mayor susceptibilidad de los varones.

Los autores se centraron en pacientes con enfermedad moderada, observando que los hombres presentaban mayores niveles de citoquinas de inmunidad innata como IL-8 e IL-18, además de una respuesta más robusta de monocitos. Por el contrario, las mujeres desarrollaron una respuesta significativamente más potente de células T. Destacaron que una pobre respuesta T se asoció negativamente con la edad avanzada y peor pronóstico en hombres, pero no en mujeres. Curiosamente, los mayores niveles de citoquinas de inmunidad innata se asociaron en mujeres, pero no en hombres, con una peor progresión de la enfermedad.

Los hallazgos revelan una posible explicación a las diferencias observadas entre sexos, proporcionando las bases para desarrollar estrategias de tratamientos y de cuidados distintos según el sexo en pacientes con COVID-19.

---

# Las predicciones del Dr. Anthony Fauci sobre la disponibilidad de una vacuna

04/09/2020

En una entrevista al Dr. Anthony Fauci, director del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* y miembro del *Coronavirus Task Force* de los Estados Unidos, realizada y publicada en [Colors: A Dialogue on Race in American](#) del que se hace eco [Medscape Infectious Diseases](#), ha comentado que una vacuna frente al coronavirus podría estar disponible para finales de este año, con la salvedad de que en un principio se contará con una cantidad muy limitada de dosis, pero que para el próximo año se dispondrá de decenas de millones que irán aumentando con el paso de los meses. “La fase III de ensayos clínicos de varias vacunas están comenzando en nuestro país, por lo que para últimos de año y a lo largo de 2021 sabremos si hay una vacuna segura y efectiva”.

Respecto a quiénes recibirán la vacuna, en primer lugar, declaró que en ello están trabajando comités de expertos independientes como la [National Academy of Sciences](#), pero enfatizó en que deberán considerarse especialmente a los afroamericanos por ser los más golpeados por la COVID-19.

---

# Una editorial de Science criticando el movimiento (Do It Yourself): Es probable que contribuya a la creciente desconfianza en todas las vacunas

04/09/2020

Demoladora crítica del director de la división de ética médica de la *New York University Grossman School of Medicine* publicada como editorial en la revista *Science*, en la que pone de manifiesto como moralmente perturbador el movimiento “haz tu mismo la investigación” (*do it yourself*).

El pasado mes, el *MIT Technology Review* reportó que al menos veinte personas estaban siguiendo al genetista Preston Estep para elaborar una vacuna casera frente a la COVID-19, y habían formado el grupo *Rapid Deployment Vaccine Collaborative* (RaDVaC) con la declarada misión de desarrollar con rapidez, y compartir, la receta de una vacuna lo suficientemente sencilla para que la produjera y la recibiera toda la población. En su web, el grupo se describe como “ciudadanos científicos, aunque la mayoría de nosotros somos ingenieros”. Este colectivo describe la fórmula de su vacuna como unos péptidos que estimulan rápidamente al organismo que los recibe a generar anticuerpos frente al SARS-CoV-2. Más aún, añaden citosan - sustancia que se encuentra en las conchas de los crustáceos- para unir los péptidos y facilitar su administración mediante spray en los tejidos mucosos nasales y disponer así, de una respuesta inmune local. Varias personas, incluido un renombrado genetista de Harvard, ya han recibido una o más dosis de ese brebaje.

La pregunta es: ¿qué hay de malo en que un minúsculo grupo de reputados científicos y sus admiradores desarrollen una vacuna, se la inoculen y distribuyan la fórmula a los que la soliciten? Ciertamente, la iniciativa es incorrecta, ya que lo más probable es que contribuya a aumentar la desconfianza de la población en todas las vacunas. Todos aquéllos que desconfían de las promesas vertidas en la operación “velocidad de la luz” (*warp speed*), difícilmente cambiarán de pensamiento por unos científicos deshonestos que experimentan sin supervisión en los márgenes de lo que es éticamente aceptable.

El DIY no ha llevado a cabo ensayos ni en animales ni en humanos. Tampoco se ha monitorizado la salud de los voluntarios, y por tanto, no hay confirmación de la seguridad de la vacuna, no hay estudios de dosis, no hay revisiones de los comités de ética, no hay constancia de existencia de registros, no hay planes de seguimiento postvacunación ni de planes de compensación por efectos adversos. Y, peor aún, no han publicado datos en revistas *peer-review*. Los investigadores no venden la vacuna, pero se benefician de la atención de los medios de comunicación y de algún apoyo filantrópico.

En un momento en el que hay más de 200 vacunas frente a la COVID-19 en desarrollo y en el que algunos líderes proponen vacunaciones masivas sin haber completado las fases preceptivas de los ensayos clínicos, esperaríamos, a la vista de los horrores infringidos por la pandemia, que sería razonable esperar esfuerzos concertados para encontrar una vacuna que contara con un apoyo enorme, pero, lamentablemente, no es el caso. En este contexto, amplios segmentos de la población de diversos países han expresado su preocupación por la seguridad de las futuras vacunas o que directamente no se vacunarán: casi la mitad de los encuestados en los últimos meses en los Estados Unidos o en el Reino Unido declararon que rechazarían la vacuna.

El escepticismo hacia la vacuna frente al SARS-CoV-2 proviene

de varias fuentes, incluyendo la poca confianza de la que gozan algunos líderes gubernamentales, de la incapacidad percibida de las agencias regulatorias para mantener su independencia frente a las presiones políticas para que aceleren la aprobación de las vacunas y de la impresión de que hay conflictos de intereses financieros por parte de algunas farmacéuticas

La confianza es el ingrediente clave en cualquier esfuerzo tendente a disponer de una vacuna para hacer frente a la actual pandemia. La transparencia, evaluada por la ciencia mediante ensayos clínicos controlados cuidadosamente y diseñados por expertos independientes, es la única manera para cimentar la confianza. La vacunología de DIY es peligrosa y aparece en un momento en el que las quejas por las curas milagrosas, sin evidencia alguna, de la COVID-19, están sembrando de desconfianza a la ciencia y a la salud pública.

**Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.**

**Pediatra. Comité Editorial A.E.V.**

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

***Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente***

---

# La vacuna antigripal en la embarazada no es causa de autismo en su descendencia

04/09/2020

En la revista *Annals of Internal Medicine* un estudio de cohortes llevado a cabo entre 2009 y 2010 en siete regiones sanitarias de Suecia ha examinado, utilizando los registros nacionales, el riesgo de padecer trastornos del espectro autista en la descendencia de madres que recibieron la vacuna antigripal A/H1N1pdm09 durante la gestación.

Las mujeres fueron seguidas hasta diciembre de 2016 y se analizaron a 39.726 niños prenatalmente expuestos a la vacuna (13.485 en el primer trimestre) y 29.293 no expuestos. A los 6.7 años de seguimiento en ambas cohortes recibieron el diagnóstico de autismo el 1.0% de los vacunados y el 1.1% de los no vacunados. Al efectuar los ajustes, la exposición prenatal a la vacuna, independientemente del trimestre en el que la recibiera, no se asoció con un diagnóstico tardío de trastorno del espectro autista o de trastorno autista. La diferencia acumulada estandarizada entre expuestos y no expuestos fue del 0.04% y del 0.02%, respectivamente.

---

**Cuatro escenarios para**

# desarrollar la inmunidad a la COVID-19 (II)

04/09/2020

Las impresiones de un grupo de expertos inmunólogos sobre la manera de desarrollar inmunidad al SARS-CoV-2 se han recogido en un *paper* que publica [STAT](#) con el título: “Cuatro escenarios para poder desarrollar inmunidad a la COVID-19”. Debido al interesante abordaje de esta cuestión, hemos decidido dividir estos cuatro escenarios en dos entregas. Hoy exponemos la segunda:

A medida que el mundo lucha para eliminar el virus, muchos nos preguntamos cómo será el futuro y cómo aprenderemos a convivir con él. ¿Conservará la capacidad para hacernos enfermar tan gravemente?, ¿aprenderá y recordará nuestro sistema inmune cómo sobrellevar la nueva amenaza?, ¿protegerán las vacunas?, ¿durará su protección?

Estas acuciantes preguntas lo son aún más al conocerse los casos de reinfecciones en [Hong Kong](#) y Reno (esta última de mayor gravedad respecto de la primera infección). Vineet Menarchery, investigador de los coronavirus en la *University of Texas Medical Branch* de Galveston, dibuja cuatro escenarios acerca de cómo puede el humano interactuar en el tiempo con el SARS-CoV-2 o, en otras palabras, ¿qué tipo de inmunidad podemos esperar? Al considerar las posibilidades futuras cuando se habla de inmunidad humana, se plantean cuatro escenarios: inmunidad esterilizante, inmunidad funcional, inmunidad menguante (*waning*) y pérdida inmunitaria.

## **Inmunidad menguante (*waning*)**

En realidad, se trata de una variante de la inmunidad funcional. En este escenario los que se han infectado o han

recibido la vacuna perderían la protección con el tiempo, pero incluso aunque la inmunidad decaiga, las reinfecciones serían menos graves. Nunca se enfermaría con la misma gravedad que en el primer episodio. El individuo de Hong Kong, pero no el de Reno, puede ser un ejemplo de este escenario.

Este patrón es el que se observa con los cuatro coronavirus - 0C43, 229E, NL63 y HKU1- que causan alrededor del 15% de los catarros comunes, donde la población puede reinfectarse en un, relativamente, corto periodo de tiempo. Hace tres décadas [científicos británicos](#) reportaron que al año de infectar deliberadamente a un grupo de voluntarios con el coronavirus 229E, dos tercios, al exponerlos nuevamente, volvieron a reinfectarse por el mismo virus. No obstante, el periodo de excreción vírica fue más corto en el segundo episodio y ninguno desarrolló síntomas catarrales. En un ambicioso estudio más reciente, [preprint](#), investigadores holandeses siguieron durante 35 años a diez personas sanas, a las que midieron periódicamente los niveles séricos de anticuerpos dirigidos contra los cuatro coronavirus. A los doce meses de una infección, las reinfecciones fueron frecuentes y se observaron reducciones sustanciales en los títulos de anticuerpos tan precozmente como a los seis meses postinfección, aunque con una mediana de treinta meses. El autor principal del paper comentó que ese descenso inmunitario es el escenario más probable para el SARS-CoV-2. Se desconoce por completo cuáles serán los síntomas clínicos en las reinfecciones, pero pudieran ser peores, similares o menores.

Florien Krammer es de la opinión de que el escenario global será una mezcla de todos ellos. Algunas personas desarrollarán inmunidad esterilizante, mientras que otras entrarán en las categorías de inmunidad funcional o menguante. El resultado neto será el de un panorama en el que la gravedad de la enfermedad no será el mismo que en su momento llevó a la mayoría de países a adoptar medidas extraordinarias de confinamiento. La mayoría de los que hayan padecido la

enfermedad o hayan sido vacunados estarán protegidos de la enfermedad y con escasa excreción vírica en caso de infección; puede que desconozcan que han estado infectados y por lo tanto, desconocer su papel en la transmisión del virus.

### **Pérdida inmunitaria**

La descripción de este escenario es aquel en el que la población que se ha infectado pierde toda la inmunidad frente al virus en cierto periodo de tiempo. En esta situación, una reinfección se comportaría como una infección *de novo*, acarreando los mismos riesgos de padecer una enfermedad grave. Afortunadamente ninguno de los expertos consultados contempla esta posibilidad. No es fácil imaginar una situación en la que a los diez años la inmunidad específica sea de cero y nos volvamos a infectar.

Según Menachery, si se genera una respuesta clara al virus se mantendrá la inmunidad a largo plazo, aunque quedaría por resolver si en caso de reinfecciones, estas serían asintomáticas o con escasos síntomas.

Si los expertos están en lo cierto y se desecha el peor escenario, la humanidad espera ver un descenso continuado de la amenaza que plantea el SARS-CoV-2. Nuestro sistema inmune conocerá como manejarlo y podría darse el caso de que se convirtiera en el quinto coronavirus causante de catarros comunes.

El director del *Center for Virology and Vaccine Research at Boston's Beth Israel Deaconess Medical Center*, Dan Barouch, añade una nota de precaución. Tardará en llegar el momento en el que nos encontremos manejando mejor esta situación, ya que la mayoría de la población no tiene experiencia con el virus e, incluso aunque la vacuna funcione, el vacunar a miles de millones de personas en el planeta supondrá un trabajo que llevará años, no meses. No está muy de acuerdo en las cuatro

categorías inmunitarias reseñadas y considera la inmunidad generada en términos de matices de grises, que cambiarán en función del estado inmune de la persona y de la naturaleza del contagio. Tal como lo contempla, las respuestas inmunes de algunas personas serán capaces de evitar por completo la infección, mientras que otros tipos de exposición -como en situaciones de voluminosos inóculos- pueden acabar en infección. Concluye: **“la respuesta, en breve, a la evolución de la pandemia es que se desconoce y, por consiguiente, cualquiera que hable de un escenario futuro está hablando de una hipótesis”**.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

[janavarroalonso@gmail.com](mailto:janavarroalonso@gmail.com)

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente*

---

# **Vacunas de ácidos nucleicos y su integración en el genoma del vacunado**

04/09/2020

Respuesta del Experto a ...

Vacunas de ácidos nucleicos y su integración en el genoma del vacunado

### **Pregunta**

¿Pueden las vacunas RNAm alterar el material genético de las personas vacunadas?

¿Pueden las vacunas DNA alterar el material genético de las personas vacunadas?

### **Respuesta de José Antonio Navarro (01 de Septiembre de 2020)**

Las vacunas de ADN pueden teóricamente, integrarse en el genoma del receptor al entregar el material inmunizante en el núcleo celular, mientras que las de ARN lo entregan a los ribosomas en el citoplasma sin entrar en el núcleo <sup>(1)</sup>.

### **Referencias**

<sup>1</sup> Wadhwa A et al. Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-Based Vaccines. *Pharmaceutics* 2020;12:102

---

**La vacuna antimeningocócica B (4CMenB) protege frente a la enfermedad meningocócica causada por el serogrupo W en menores de cinco años en**

# Inglaterra

04/09/2020

En la revista [\*Clinical Infectious Diseases\*](#) *Public Health England* publica las evidencias en el mundo real correspondientes a una reducción de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W en menores de cinco años: un 69% menos casos de los previstos en cohortes de edades a las que les correspondía un esquema completo de vacunación con 4CMenB y un 52% en las cohortes en las que solo una parte de ella fue parcialmente elegible.

Esta vacuna previno 98 casos directos, mientras que la vacuna MenACYW, que desde hace cinco años se aplica a los adolescentes, evitó indirectamente (protección indirecta) 114 en estimaciones conservadoras y 899 en estimaciones extremas a lo largo de cuatro años. La gravedad de la enfermedad no fue distinta entre los vacunados y no vacunados con 4CMenB.

La protección directa se debe a que la cepa MenW:cc11 circulante en Inglaterra posee los antígenos NadA péptido 6 (reactivo con el de la vacuna, péptido 8) y NHBA (péptido 29 frente al péptido 2 de la vacuna). Aunque con incertidumbres, el análisis indica que se han evitado más casos mediante la protección indirecta de MenACYW que por la directa de 4CMenB.

---

**La vacuna BCG administrada al nacimiento no tiene un efecto**

# protector frente a COVID-19 en personas de edad media

04/09/2020

En la revista [\*Clinical Infectious Diseases\*](#) se publica un estudio que desmonta las recientes publicaciones que apuntan a que los países con vacuna universal infantil de BCG tienden a verse menos afectados por la COVID-19. Esos estudios ecológicos tienen tendencia a estar sesgados con variados factores de confusión, por ello, con el propósito de contrastar esta teoría, los investigadores de este estudio aprovechan la situación que tuvo lugar en Suecia cuando en 1975 se decidió discontinuar la política de vacunación con BCG al nacer.

Compararon el número de casos de COVID-19 y las hospitalizaciones per cápita de las cohortes nacidas justo antes y después de abril de 1975, lo que representaba 1.026.304 y 1.018.544 individuos, respectivamente. Utilizaron un modelo de regresión discontinua para evaluar el efecto de la BCG en los desenlaces de la COVID-19. Encontraron que la *odds ratio* para los casos de COVID-19 y las hospitalizaciones relacionadas fueron de 1.0005 (IC 95%: 0.8130-1.1181) y de 1.2046 (0.7532-1.6560).

Concluyen que, con un 95% de confianza, rechazan que la vacunación universal con BCG reduzca el número de casos de COVID-19 en un 19% y las hospitalizaciones en un 25%, y que por tanto, no tiene un efecto protector en las personas de edad media.