

## Vacunas de la infancia podrían estar contribuyendo a menor incidencia y severidad de COVID-19 en edades pediátricas

Childhood vaccines could be contributing to a lower incidence and severity in pediatric COVID-19

Luis Fonte Galindo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4980-4435>

María Ginori Gilkes<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3427-8177>

Gissel García Menéndez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9851-2041>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Policlínico Universitario “Plaza de La Revolución”. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [luisfonte@infomed.sld.cu](mailto:luisfonte@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

A más de un año de que la pandemia de COVID-19 emergiera en la ciudad China de Wuhan, un hecho sigue llamando la atención de la comunidad científica enfrentada a esta virosis: la menor susceptibilidad de los niños a la infección por SARS CoV-2 y al desarrollo de cuadros severos de COVID-19. Un grupo de factores, no excluyentes, ha sido aludido para explicar la mayor resistencia de los menores a la virosis y a sus consecuencias clínicas. El objetivo de este trabajo es incursionar en un factor adicional, todavía poco abordado en la literatura médica relacionada con el tema: la resistencia inespecífica a SARS-CoV-2 que podría estar siendo generada por las vacunas administradas durante la infancia. Con esta incursión se pretende, además, aportar a una mejor comprensión del carácter relativamente benévolo de la virosis en los menores. El análisis realizado permite concluir que un grupo de las vacunas

administradas durante esa etapa, la mayoría de las cuales forman parte del esquema de inmunización de los niños cubanos, se asocia a una menor incidencia y severidad de la infección por SARS CoV-2 en edades pediátricas.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS CoV-2; vacunación; niños; susceptibilidad a enfermedades.

## ABSTRACT

More than one year after the emergence of COVID-19 in the Chinese city of Wuhan, a fact continues to draw the attention of the scientific community engaged in the response to the virus: the lower susceptibility of children to SARS-CoV-2 infection and to the development of severe COVID-19. A number of non-mutually exclusive factors have been mentioned to explain the higher resistance of minors to the virus and its clinical consequences. The purpose of the study was to address an additional factor, so far not much dealt with in the medical bibliography about the topic: unspecific resistance to SARS-CoV-2 could be the result of the vaccines administered during childhood. This analysis is also aimed at contributing a better understanding of the relatively benevolent nature of the virus among children. It is concluded that a number of vaccines administered in childhood, most of them included in the immunization scheme for Cuban children, are associated to a lower incidence and severity of SARS-CoV-2 infection in pediatric ages.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; vaccination; children; susceptibility to disease.

Recibido: 24/02/2021

Aceptado: 04/03/2021

## Introducción

En diciembre de 2019, un brote epidémico producido por un coronavirus, después nombrado SARS CoV-2 (del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), se hizo presente en la población de la ciudad china de Wuhan.<sup>(1)</sup> El 11 de febrero de 2020, la Organización

Mundial de la Salud (OMS) identificó con el acrónimo COVID-19 (del inglés *Coronavirus Disease of 2019*) a la enfermedad causada por SARS CoV-2.<sup>(2)</sup> Esa infección viral, y la enfermedad con ella relacionada, se ha expandido rápidamente por 190 países en todos los continentes y se ha convertido en un problema de salud mayor, con cifras globales de 102,7 millones de individuos infectados y 2,3 millones de fallecidos, hasta el 9 de febrero de 2021.<sup>(3)</sup> La infección por SARS CoV-2 activa respuestas inmunes innatas y adaptativas que, en la más frecuente y benigna de las evoluciones conducen a la contención de la replicación viral en la puerta de entrada (vías respiratorias superiores), y en la más desfavorable de las secuencias pueden estimular una intensa reacción inflamatoria pulmonar que, dando lugar a complicaciones clínicas más severas, puede terminar en la muerte.<sup>(4,5)</sup>

De manera general, los niños transitan por el extremo más favorable del espectro clínico mencionado en el párrafo precedente. A escala global, la incidencia y severidad de la infección por SARS CoV-2 son menores en los infantes.<sup>(6,7,8)</sup> Los niños cubanos se comportan de la misma manera, pues de las 36 595 personas a las que se les había confirmado la infección hasta el 11 de febrero de 2021, 3 976 (10,8 %) eran menores de 18 años.<sup>(9)</sup> En Cuba, además, ningún niño ha fallecido a causa de COVID-19.<sup>(9)</sup> Diversos factores, no excluyentes, han sido expuestos para explicar la menor susceptibilidad de los menores a la infección por SARS CoV-2 y al desarrollo de cuadros severos de COVID-19. Estos han sido clasificados en dos grupos: factores de riesgo que se incrementan con la edad y factores protectores presentes en edades pediátricas.<sup>(10)</sup>

Entre los factores de riesgo que se incrementan con la edad, se describen los siguientes: (i) alteraciones de las funciones endoteliales y de la coagulación presentes en las personas más longevas,<sup>(11)</sup> (ii) cambios en la densidad y afinidad de la enzima convertidora de angiotensina 2 y de la enzima serino-proteasa transmembrana 2 en las células epiteliales de la mucosa del aparato respiratorio,<sup>(12)</sup> (iii) presencia de células T y anticuerpos anticoronavirus, consecuencia de infecciones previas, que podrían estar relacionados con adversos fenómenos de amplificación mediados por anticuerpos,<sup>(13)</sup> (iv) inmunosenescencia e inflamación crónica crecientes,<sup>(14)</sup> (v) mayor prevalencia de comorbilidades,<sup>(15)</sup> y (vi) niveles crecientemente bajos de vitamina D (vitamina con propiedades antiinflamatorias y antioxidativas).<sup>(16)</sup>

Entre los factores protectores presentes en edades pediátricas, se numeran los siguientes: (i) menor intensidad de exposición a SARS CoV-2,<sup>(17)</sup> (ii) mejor funcionamiento de los mecanismos inmunitarios, sobre todo los de la inmunidad innata (por ejemplo, mejor contención de los procesos infecciosos por anticuerpos naturales),<sup>(7)</sup> (iii) mayor frecuencia de infecciones virales recurrentes y concurrentes (estas infecciones pueden inducir un estado de activación del sistema inmune innato, que incluye los cambios epigenéticos que caracterizan el entrenamiento de la inmunidad innata),<sup>(18,19)</sup> (iv) modulación del componente inflamatorio de las respuestas inmunes del hospedero por infecciones helmínticas, más frecuentes en edades pediátricas,<sup>(20)</sup> (v) cambios en la microbiota, más frecuentes en los infantes por la mayor exposición a otros patógenos.<sup>(21)</sup>

En este documento haremos referencia a un factor adicional, todavía poco abordado en la literatura médica relacionada con el tema: la resistencia a SARS CoV-2 que podría estar siendo generada por las vacunas administradas durante la infancia.<sup>(22)</sup> El objetivo de este trabajo, por tanto, es hacer una breve referencia a esas vacunas sobre las que se han acumulado las más sólidas evidencias en su relación con el SARS-CoV-2 y aportar una mejor comprensión del carácter relativamente benévolo de la virosis en los menores.

## Efectos inespecíficos de las vacunas

En su acepción más clásica, una vacuna es una preparación biológica que, administrada a un receptor, mejora la inmunidad de este a una enfermedad particular, sin embargo, un número creciente de evidencias demuestran que, además de los efectos específicos sobre las entidades para las cuales fueron diseñadas, las vacunas contra infecciones tienen consecuencias inespecíficas sobre la capacidad del sistema inmunológico del receptor para controlar otros patógenos (son los ahora llamados efectos inespecíficos o heterólogos de las vacunas). Mencionadas en orden cronológico, tres fueron las evidencias primeramente aludidas: (i) a principios del siglo XIX la inmunización contra la viruela, la primera vacuna empleada en humanos, hizo evidente que esta no solo protegía contra la virosis sino también contra condiciones tan diversas como enfermedades atópicas, sarampión, escarlatina y sífilis;<sup>(23)</sup> (ii) cuando la vacuna contra la tuberculosis, también conocida como BCG (*Bacillus Calmette-*

*Guerin*) se introdujo en Suecia hace más de 80 años, la mortalidad posterior fue casi tres veces menor entre los niños inmunizados, reducción mucho mayor a la esperada por la sola disminución del número de muertes por tuberculosis entre los infantes inmunizados;<sup>(10)</sup> y (iii) durante las últimas dos décadas, varios estudios han demostrado que en las áreas donde los niños han sido inmunizados contra el sarampión se registran cifras de mortalidad infantil inferiores a las previsibles por los efectos profilácticos de la vacuna sobre la virosis.<sup>(24)</sup>

Investigaciones recientes sugieren que los efectos inespecíficos de las vacunas se producirían básicamente merced a dos mecanismos.<sup>(25)</sup> *Grosso modo*, estos funcionarían de las siguientes maneras:

(i) En respuesta a antígenos contenidos en el preparado vacunal, se generarían células de memoria CD4 y CD8 de reactividad cruzada con antígenos en otros patógenos y, ante un nuevo contacto con uno de esos otros patógenos, ocurre una rápida activación de células de memoria de reactividad cruzada que, movilizandando componentes humorales o celulares efectores, inciden sobre el proceso infeccioso generado por el patógeno no vacunal.<sup>(25)</sup>

(ii) En respuesta a componentes del preparado vacunal, se sensibilizarían células de la inmunidad innata (monocitos, macrófagos, NK). Varios tipos de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés *pattern recognition receptors*) en la superficie de las mencionadas células reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*). Se ha sugerido que un incremento en la expresión de los PRRs es responsable, al menos en parte, de la sensibilización de la inmunidad innata. A ello se agrega que estudios recientes demuestran que las respuestas inmunes innatas, sobre todo después de estímulos reiterados como los que se producen tras el empleo de vacunas vivas, también muestran características adaptativas que pueden contribuir a la protección contra subsecuentes infecciones por patógenos ajenos a aquel contra el cual se diseñó la vacuna, proceso que tiene lugar fundamentalmente por cambios metabólicos y mecanismos de reprogramación epigenética y que se ha dado en llamar “entrenamiento de la inmunidad innata”.<sup>(25)</sup>

### **Efecto de vacunas de la infancia sobre la incidencia y severidad de la infección por SARS CoV-2 en edades pediátricas**

A diferencia de otras enfermedades infecciosas, como la malaria y la gripe común, en las que los niños exhiben tasas de incidencia y mortalidad más altas que las observadas en personas más longevas, la infección por SARS CoV-2 es menos frecuente y relativamente benigna en las edades pediátricas.<sup>(6,7,8,9)</sup> Comportamientos similares se registraron en ocasión de las infecciones producidas por SARS CoV y MERS CoV (del inglés *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), los coronavirus que dieron lugar a sendas pandemias en los albores de la presente centuria.<sup>(26,27)</sup> Varios factores, ya mencionados en la introducción de este documento, han sido aludidos para explicar ese sorprendente devenir.<sup>(10)</sup> Adicionalmente, un número creciente de evidencias sugiere que algunas vacunas administradas durante la infancia podrían estar generando, por mecanismos inmunitarios de diversos tipos, resistencia a la infección por SARS CoV-2 y, consecuentemente, estarían propiciando una expresión clínica más atenuada de la virosis en edades pediátricas.<sup>(10)</sup> A continuación hacemos breve referencia a aquellas sobre las que se han acumulado las más sólidas evidencias:

### BCG

Muchos países, Cuba incluida, promueven la vacunación de los recién nacidos con BCG, una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* eficaz en la prevención de la tuberculosis y la lepra.<sup>(28)</sup> Se ha informado que la mayoría de esos países muestran tasas de incidencia de infección por SARS CoV-2 y de mortalidad por COVID-19 más bajas que las que exhiben países como Italia, España y Estados Unidos, donde BCG rara vez se administra.<sup>(29)</sup> Estudios controlados en curso, algunos conducidos por la OMS, buscan dar respaldo a las evidencias epidemiológicas antes mencionadas. Un hecho ampliamente conocido gana notoriedad en este contexto: el efecto protector contra la tuberculosis de la inmunización con BCG en la infancia declina después de los 15 años.<sup>(29)</sup> Es decir, los efectos benefactores de la vacunación con BCG sobre la infección por SARS CoV-2 se manifestarían fundamentalmente durante las edades pediátricas.

Hasta donde la información hoy disponible permite concluir, dos son los mecanismos por los cuales la inmunización con BCG disminuiría la incidencia de infección por SARS CoV-2 y la severidad de COVID-19: (i) BCG, como otras vacunas vivas, induce cambios metabólicos y epigenéticos que mejoran las respuestas inmunes innatas a infecciones posteriores, un ejemplo típico de entrenamiento de la inmunidad innata,<sup>(30)</sup> y (ii) una proteína de *Mycobacterium bovis*,

que tiene un importante grado de homología con otra proteína en la cápside de SARS CoV-2, induciría la producción de anticuerpos de reacción cruzada contra esa proteína del virus, esencial para su infectividad.<sup>(31)</sup>

### DTP

Las vacunas contra la difteria (D) y el tétanos (T) contienen toxinas inactivadas (toxoides) producidas por *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani*, respectivamente. En la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTP, *diphtheria-tetanus-pertussis*), los componentes D y T se combinan con antígenos de *Bordetella pertussis* (antígeno P). DTP está disponible en dos formulaciones principales: DTaP y DTwP. La primera contiene antígenos seleccionados de *B. pertussis* sin células (aP, *acellular pertussis*) y la segunda incluye células completas inactivadas de *B. pertussis* (wP, *whole pertussis*).<sup>(32)</sup>

Recientemente, un estudio sobre secuencias aminoacídicas de algunos microorganismos y vacunas encontró que DTP, sobre todo sus componentes D y T, posee un importante potencial de reacción cruzada con SARS-CoV-2. Los epítopes de reacción cruzada de DTP con SARS-CoV-2 corresponden tanto a linfocitos B como a células T CD4 y CD8, incluidas células T citotóxicas. En la mayoría de los países, los niños son inmunizados con DTP tres veces durante el primer año de vida y a la edad de 6 años. En consecuencia, se ha especulado que los niños también podrían estar protegidos de infectar por SARSCoV-2 a través de la inmunidad de reacción cruzada provocada por DTP.<sup>(33)</sup>

Otro hecho llamó la atención en el mencionado estudio: en la vacuna DTaP, los antígenos P no contribuyen a aumentar la inmunidad de reacción cruzada proporcionada por los componentes D y T; pero en DTwP, wP proporciona tanta inmunidad de reacción cruzada como los antígenos D y T juntos. Esa observación sugiere que la vacuna DTwP puede conferir más protección contra SARS-CoV-2 que DTaP. En Europa y Asia, en armonía con la tendencia actual, la mayoría de los países emplean DTaP. Curiosamente, la incidencia y severidad de la infección por SARS Cov-2 es menor en los países europeos y asiáticos que integraron la antigua Unión Soviética, en los que, como en Cuba, aún se utiliza DTwP.<sup>(33)</sup>

### Sarampión

Como fuera mencionado anteriormente, en las áreas donde los niños han sido inmunizados contra el sarampión se registran cifras de mortalidad infantil global inferiores a las previsibles

por los efectos profilácticos de la vacuna sobre la virosis.<sup>(24)</sup> Un estudio realizado en 2008 demostró que la inmunización con una vacuna contra el sarampión inducía la producción de efectores de inmunidad adquirida, tanto humoral como celular, contra SARS CoV.<sup>(24)</sup> Una pesquisa epidemiológica ejecutada durante la primera oleada de la pandemia en curso, encontró que la población infantil china, con mayor nivel de inmunización contra el sarampión que la población homóloga italiana, infectó con menor frecuencia y severidad por SARS CoV-2.<sup>(34)</sup> Los autores de ese trabajo consideraron que la diferencia obedecía a similitudes estructurales entre el virus del sarampión y SARS CoV-2 que daba lugar a reacciones cruzadas entre ambos.<sup>(34)</sup> De manera adicional, otros autores opinan que el posible efecto protector de la inmunización con sarampión sobre la infección por SARS CoV-2 podría obedecer, como en los casos de la inmunización oral contra la poliomielitis y de otras vacunas vivas, a entrenamiento de la inmunidad innata del hospedero.<sup>(10)</sup>

### **Rubeola**

Macrodominios en proteínas de SARSCoV-2, el virus de la rubéola y el componente de este en la vacuna PRS (parotiditis, rubéola y sarampión) muestran 29 % de identidad aminoacídica.<sup>(8)</sup> Ese hallazgo sugiere que ambos virus y el correspondiente componente en PRS comparten, al menos, un pliegue proteico. Ello podría ser la causa de que los individuos que alcanzan las mayores cargas de SARS CoV-2, y en consecuencia con más frecuencia evolucionan a COVID-19 severo, producen más altas concentraciones de IgG a rubéola (161,9 + 147,6 UI /ml) en comparación con aquellos que alcanzan cargas de infección menores y padecen de una enfermedad más leve (74,5 + 57,7 UI/ml). Siendo así, ello también podría ocurrir a la inversa; es decir, en individuos inmunizados contra el virus de la rubéola circularían también anticuerpos contra SARS CoV-2.<sup>(8)</sup>

Además del mecanismo de inmunidad adquirida descrito en el párrafo anterior, otros autores opinan que el posible efecto protector de la inmunización con rubeola sobre la infección por SARS CoV-2, como en el caso de otras vacunas vivas, también podría obedecer a entrenamiento de la inmunidad innata del hospedero.<sup>(35)</sup>

### **Hepatitis A**

En África, Asia y zonas de centro y sur de América, donde la incidencia de infección por el virus de la hepatitis A es alta y la vacunación contra este es muy frecuente, la seroprevalencia



de anticuerpos contra el virus es cercana a 100 %. En correspondencia con ello, en Europa y Estados Unidos, donde la incidencia de infección por el virus de la hepatitis A es inferior y la vacunación contra este es poco frecuente, la seroprevalencia de anticuerpos al virus es muy baja.<sup>(36)</sup>

Desde la primera oleada de la pandemia de COVID-19 se hizo evidente que la infección por SARS CoV-2 muestra menor incidencia y severidad en las áreas geográficas donde la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A es mayor; es decir en África, Asia y zonas de centro y sur de América. Los autores del artículo que brinda esta información,<sup>(37)</sup> analizan estos datos y consideran que tanto la infección natural por el virus de la hepatitis A como la vacunación contra este, pueden proteger contra la infección por SARS CoV-2 y el desarrollo de cuadros severos de COVID-19 mediante un mecanismo de reacción cruzada mediado por anticuerpos. Los mencionados autores hipotetizan que los individuos que han padecido la infección natural por el virus de la hepatitis A, o que han sido inmunizados contra este, desarrollan anticuerpos mucosales contra ese virus que, reaccionando cruzadamente con SARS CoV-2, limitan la colonización de la mucosa por este y, con ello, reducen su descenso al tracto respiratorio inferior y el desarrollo de complicaciones clínicas más severas.

### **Comentario final**

Cuando ya ha transcurrido un año desde que se documentara la infección de humanos por un nuevo coronavirus en la ciudad China de Wuhan, un hecho sigue llamando la atención de la comunidad científica encarada al diagnóstico, tratamiento y control de la nueva virosis: la menor susceptibilidad de los niños a la infección por SARS CoV-2 y al desarrollo de cuadros severos de COVID-19. En este trabajo hemos ahondado en un aspecto que, posiblemente en combinación con otros factores mencionados en la introducción del documento, podría estar contribuyendo a la resistencia a la infección por SARS CoV-2 y a la atenuación de su expresión clínica en las primeras edades.

El análisis realizado permite concluir que un grupo de las vacunas administradas durante la infancia, la mayoría de las cuales forman parte del esquema de inmunización de los niños cubanos, se asocia a una menor incidencia y severidad de la infección por SARS CoV-2 en edades pediátricas. Ese hecho, cuyo conocimiento permite una mejor comprensión del carácter relativamente benévolo de la virosis en los menores, debe ser tenido en cuenta en el diseño de acciones de control en esas edades.

### Referencias bibliográficas

1. Yang J, Zheng, Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
2. World Health Organization. Coronavirus press conference 11 February, 2020. Geneva: WHO; 2020 [acceso 14/03/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIaIQobChMIkanE\\_YLh7gIVo-iGCh2rvABuEAAYASAAEgLF5fD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIaIQobChMIkanE_YLh7gIVo-iGCh2rvABuEAAYASAAEgLF5fD_BwE)
3. World Health Organization. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Weekly epidemiological update - 9 February 2021. Geneva: WHO; 2021 [acceso 10/02/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---9-february-2021>
4. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020 [acceso 04/08/2020];92:568-76. Disponible en: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25748>.
5. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:269-70. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
6. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011

7. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Mortari E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: ¿the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):414-6. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30135-8.
8. Beric-Stojisic B, Kalabalik-Hoganson J, Rizzolo D, Roy S. Childhood Narrative Review. *Front Public Health*. 2020;8:587007. doi: [https://doi: 10.3389/fpubh.2020.587007](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.587007)
9. Ministerio de Salud Pública. Coronavirus en Cuba: Información oficial del Ministerio de Salud Pública. 12 Febrero, 2021. La Habana, Cuba: Minsap; 2021 [acceso 12/02/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gov.cu/parte-de-cierre-del-dia-11-de-febrero-a-las-12-de-la-noche/>
10. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2020; 105:1-11 [https://doi:10.1136/archdischild-2020-320338](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338)
11. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:723-9. doi: [https://doi: 10.1055/s-0031-1297162](https://doi.org/10.1055/s-0031-1297162).
12. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M. Airways expression of SARS CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. *Mol Ther Meth Clin Dev*. 2020;18:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>
13. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol*. 2020;92:512-7. doi: [https://doi: 10.1002/jmv.25715](https://doi.org/10.1002/jmv.25715)
14. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page AL, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Frontiers Immunol* 2018;8:1960. doi: [https://doi: 10.3389/fimmu.2017.01960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960).
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi: [https://doi: 10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

16. Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ, *et al.* Lungs as target of COVID-19 infection: protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020;254:117808. doi: <https://doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808>
17. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, *et al.* COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics.* 2020;146:e20201576. doi: <https://doi: 10.1542/peds.2020-1576>
18. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, *et al.* Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375-88. doi: <https://doi: 10.1038/s41577-020-0285-6>
19. Kumar N, Sharma S, Barua S, Tripathi BN, Rouse BT. Virological and immunological outcomes of coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:e00111-7. doi: <https://doi: 10.1128/CMR.00111-17>.
20. Fonte L, Acosta A, Sarmiento ME, Ginori M, García G, Norazmi MN. COVID 19 lethality in Sub-Saharan Africa and helminth immune modulation. *Front Immunol* 2020; 11:574910. doi: <https://doi:10.3389/fimmu.2020.574910>
21. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831-3. doi: <https://doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055>
22. López L, Egües L, Pérez A, Galindo B, Galindo MA, Resik S, *et al.* Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. *Rev Panam Salud Publica.* 2018;42:e34. doi:<https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
23. Mayr A. Taking advantage of the positive side-effects of smallpox vaccination. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004;51:199-201. doi: <https://doi: 10.1111/j.1439-0450.2004.00763.x>
24. Aaby P, Samb B, Simondon F, Seck AM, Knudsen K, Whittle H. Non-specific beneficial effect of measles immunization: analysis of mortality studies from developing countries. *BMJ.* 1995;311:481-5. doi: <https://doi:10.1136/bmj.311.7003.481>

25. Benn C, Netea M, Selin L, Aaby P. A small jab – a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol.* 2013;34:431-9. doi: [https://doi: 10.1016/j.it.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2013.04.004)
26. Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, Chan PK, Chu WC, Kwan YW, *et al.* Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003;361:1701-3. doi: [https://doi: 10.1016/s0140-6736\(03\)13364-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13364-8)
27. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: an update from Saudi Arabia. *WJCP.* 2016;5:391-6. doi: [https://doi: 10.5409/wjcp.v5.i4.391](https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i4.391)
28. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20:335-7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>
29. Miller A. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
30. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, *et al.* BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microb.* 2018;23:89-100. doi: [https://doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010)
31. Nuova G, Tilib E, Susterc D, Matysa E, Huppa L, Magrod C. Strong homology between SARS-CoV-2 envelope protein and a Mycobacterium sp. antigen allows rapid diagnosis of Mycobacterial infections and may provide specific anti-SARS-CoV-2 immunity via the BCG vaccine. *Ann Diagn Pathol.* 2020;48:151600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151600>
32. Guiso N, Meade BD, Wirsing von König CH. Pertussis vaccines: The first hundred years. *Vaccine.* 2020;38:1271-6. doi: [https://doi: 10.1016/j.vaccine.2019.1211.1022](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.1211.1022)
33. Reche PA. Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Front Immunol.* 2020;11:586984. doi: [https://doi: 10.3389/fimmu.2020.586984](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586984)

34. Saad M, Elsalamony R. Measles vaccines may provide partial protection against COVID-19. *Int J Cancer Biomed Res.* 2020;5:14-9. doi:[https://doi: 10.21608/jcbr.2020.26765.1024](https://doi.org/10.21608/jcbr.2020.26765.1024)
35. Zimmermann P, Perrett KP, van der Klis FR, Curtis N. The immunomodulatory effects of measles-mumps-rubella vaccination on persistence of heterologous vaccine responses. *Immunol Cell Biol.* 2019;97:577-85. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12246>
36. Wu D, Guo CY. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *J Travel Med.* 2013;20:394-9. doi: [https://doi: 10.1111/jtm.12058](https://doi.org/10.1111/jtm.12058)
37. Sarialioglu F, Apak FBB, Haberal M. Can hepatitis A vaccine provide protection against COVID-19? *Exp Clin Transpl.* 2020;2:141-3. doi: [https://doi: 10.6002/ect.2020.0109](https://doi.org/10.6002/ect.2020.0109)

### **Conflictos de intereses**

Este manuscrito no ha sido publicado previamente, ni se está siendo sometido a revisión para su publicación en otras revistas u otros medios de divulgación. No existen conflictos de intereses de ningún tipo.

### **Contribución de los autores**

Los tres autores participaron por igual en la preparación del manuscrito y se responsabilizan con su contenido.