

MESA: COVID-19 y TB

Moderadores: **Julià González.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

Juan Bellido. *Centro de Salud Pública de Castellón. Castellón. CIBER de Epidemiología y Salud Pública.*

Experiencia con el COVID-19 en el centro de Tuberculosis Serveis Clínic: cronología durante la primera ola

Xavier Casas

Neumología. Serveis clínic de Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Casas

E-mail: xcasasgarcia@gmail.com

La pandemia del COVID-19, ha impregnado una profunda huella en todos los países del mundo, y desconocemos todavía la magnitud del desastre que puede llegar a representar en morbilidad hasta que no llegue una vacuna efectiva. A pesar de la alta mortalidad que está sufriendo la población mundial, a día de hoy no alcanza todavía, a la que año tras año, y llevamos unos muchos, causa la tuberculosis (TB) en el planeta.

Fue a mediados de marzo, nos llegó de forma inesperada, y nos atemorizó. Llevamos una larga experiencia en nuestro centro en Barcelona tratando casos de tuberculosis complicada, lidiando contra bacilos multiresistentes y ayudando a pacientes con factores asociados a incumplimiento. Nos sentíamos seguros antes de la pandemia por nuestra larga experiencia en enfermedades contagiosas, y porque disponemos de un equipo terapéutico experimentado que controla cada paso del bacilo y se adelanta a sus intenciones.

Pero el virus que nos amenazaba a mediados de marzo, era un patógeno del cuál desconocíamos sus movimientos. Las mascarillas que largamente habíamos utilizado N-95, FFP2 y FFP3 y que nos protegían ampliamente de la TB, parecían insuficientes como así se ha demostrado, para este nuevo agente infeccioso.

Vivimos abismales dudas iniciales, recomendaciones contradictorias por parte de las autoridades sanitarias, inquietantes incertidumbres por la repercusión del virus frente a nuestros pacientes con tuberculosis, algunos muy inmunodeprimidos debido a la coinfección por VIH.

Se diseñó un plan de contingencia, y trabajamos intensamente para que nuestros usuarios se confinaran, y entendieran la magnitud de la tragedia que se avecinaba. En nuestro centro albergamos usuarios de drogas inyectadas, personas sin techo, con problemas con la justicia, consumo excesivo de alcohol, VIH-SIDA. Un buen caldo de cultivo para el amenazante coronavirus.

Lo que ocurrió desde el inicio del estado de alarma en marzo de 2020 nos sorprendió. Los usuarios confiaron en nosotros, si bien es cierto, gracias al temor a las posibles consecuencias de una invasión del agente invisible en pulmones cavernosos, destruidos por la TB e enfisematosos en muchos de ellos. Colaboraron desde un inicio y asumieron la corresponsabilidad junto a los trabajadores sanitarios en mantener el confinamiento, las medidas de higiene y las medidas de distanciamiento social. La agresividad del desconocido aparentaba ser cierta con las primeras defunciones que fueron aumentando exponencialmente entre el mes de marzo y abril tanto en nuestra ciudad como en todo el país.

Extremamos también las medidas de desinfección, habilitamos habitaciones de aislamiento con WC incorporado para los posibles infectados por el virus, les proporcionamos tabaco a los fumadores, la gran mayoría, para aguantar mejor su aislamiento personal, pero también grandes dosis de comprensión y ráfagas de cariño a todos.

Las conclusiones que extraemos del COVID-19 en nuestro centro es que no hizo estragos, más bien pasó sin hacer mucho

ruido durante los primeros tres meses de pandemia. Afectó más a nuestros profesionales, una media docena fueron baja en el trabajo pero se recuperaron bien y volvieron pronto a ocupar su rol en el centro.

A finales de abril, realizamos un cribado en el centro mediante PCR masiva a pacientes y personal, queríamos una foto actual de la presencia o no del virus para detectar casos asintomáticos, aislar a sus posibles contactos y cortar así las posibles cadenas de transmisión. Obtuvimos un solo caso de SARS-CoV2 en un usuario, asintomático, quizás el mecanismo de transmisión fue el envoltorio de los alimentos contaminados que recibía del exterior de forma ocasional. Él y sus contactos pasaron el aislamiento con buena colaboración, como simples observadores, demandando tabaco y concediéndoles fumar.

Llegó el desconfinamiento, y los ánimos y necesidad de ingresar nuevos usuarios. Durante el desconfinamiento la TB brilló por su ausencia y apenas recibimos ingresos, el virus estaba acaparando la atención de todo el sistema y el de los profesionales sanitarios.

Los nuevos usuarios vinieron con TB, pero siempre con PCR para SARS CoV-2 negativa. Todos menos uno, que siendo negativo en su inicio, la incubó durante su ingreso en el hospital de procedencia. A su llegada inició fiebre, le solicitamos un esputo, y su PCR de COVID fue positiva.

Pasó semanas aislado, su PCR costó negativizar, requirió apoyo psicológico por el personal del centro, que le ofreció cariño y comprensión, pero no pudo avanzar su libertad. Cuando salió del aislamiento, su tuberculosis pulmonar estaba casi curada o al menos la fase intensiva de su tratamiento finalizada.

El tercer caso fue en agosto, un interno se presentó de repente con fiebre, cuando estaba a punto de ser alta de su tuberculosis meningea.

Pasó unas 3 semanas en aislamiento, sin pena ni gloria, sin cursar con complicaciones. Se desaisló tras el resultado de un test serológico por tener anticuerpos IgG positivos.

En resumen, durante la primera ola, la COVID-19 afectó a tres usuarios, todos de forma leve, sin complicaciones respiratorias a pesar de ser un centro con TB, la mayoría pulmonar. La incidencia fue baja, los caso leves o muy leves.

La similitud de estas dos enfermedades ha aumentado las dudas en su sospecha clínica. El conjunto de síntomas sugestivos de la COVID-19, fiebre, tos, y dificultad respiratoria puede ser semejante al de un paciente con TB pulmonar. Eso nos hacía estar muy atentos, y no dudamos de solicitar PCR para COVID-19 y activar el protocolo anti-COVID, dado que un pequeño descuido, podía ser fatal, dado que el centro se podía convertir en un polvorín.

Al mismo tiempo la radiografía de tórax simple ayuda poco en el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades infecciosas dado que diferenciar entre cavitaciones, patrón *tree-in-bud*, o vidrio esmerilado sólo se consigue en muchas ocasiones por una tomografía computarizada de tórax. Por eso mismo la mayoría de los ingresos nuevos desde la pandemia, pasaron por un diagnóstico inicial de neumonía bilateral por COVID-19 en los diferentes hospitales de procedencia.

Para finalizar un aspecto fundamental ha sido la coordinación y la colaboración con el equipo de atención primaria y salud pública. Además, destacar el trabajo del equipo de tratamiento directamente observado ambulatorio (ETODA), que durante este tiempo donde los hospitales y Centros de atención Primaria (CAP) estaban colapsados, eran prácticamente los únicos sanitarios que, manteniendo todas las medidas de protección, han seguido viendo a diario a los pacientes con tuberculosis en domicilio. Eso permitió no sólo garantizar el seguimiento y la toma de medicación de la TB, sino además detectar familias sin recursos a los que se les pudo ayudar garantizando en colaboración con el *Ajuntament de Barcelona* un soporte de alimentación, durante aquellos momentos tan complicados del estado de alarma. La propuesta tecnológica que se está aplicando de forma experimental en el ETODA y que consiste en la autograbación a través de una aplicación de móvil por parte del paciente para supervisar la toma de su medicación de TB (proyecto VideoTDO), pudiera ser la solución para futuras pandemias cómo ésta, siendo útil en ésta para minimizar el riesgo de contagio de nuestros profesionales.

Desde nuestro centro, formamos parte del programa de prevención y control de la tuberculosis de Barcelona y Cataluña y seguiremos comprometidos en la lucha contra la tuberculosis sobre todo en poblaciones vulnerables, pero también ofreceremos nuestra experiencia y profesionalidad para controlar entre todos la pandemia de COVID-19.

Bibliografía recomendada

- Alcaide J, Pascual J, Altet MN, Maldonado J, López F, Salleras LI. Resultados e impacto epidemiológico de una unidad de tratamiento directamente observado de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:267-74.
- Guia d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2 a centres d'atenció intermèdia. 18 de març de 2020.
- Procediment d'actuació enfront de casos de infecció pel nou coronavirus SARS CoV-2. Subdirecció general de vigilància i resposta a Emergències de salut Pública. 18 Octubre 2020. Disponible en: <https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuació-coronaviru.pdf>

Amenazas de la pandemia de la COVID-19 en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona

Joan-Pau Millet

Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. Serveis Clínics.

Correspondencia:

Joan-Pau Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat; juampablomillet@gmail.com

La tuberculosis (TB) sigue siendo la enfermedad infecciosa más asociada a morbimortalidad en el mundo con más de 10 millones de casos cada año y alrededor de un millón y medio de muertes. La mayoría de ellas podrían ser evitables pues se dispone de los medios diagnósticos y los tratamientos necesarios. Pero la complejidad de la enfermedad requiere de liderazgo, compromiso político, cobertura sanitaria universal, inversión en investigación, un abordaje multisectorial junto a buenas dosis de recursos económicos y humanos que sepan coordinarse adecuadamente, muchas veces, más allá de sus fronteras. En medio de este panorama con grandes retos pendientes de abordar por países y sistemas sanitarios, llega el SARS-CoV-2. La pandemia no sólo ha puesto más difícil de alcanzar los ambiciosos objetivos marcados por la OMS sino que la situación a nivel global podría empeorar los próximos años. Ahora, los retos de la estrategia "End TB" de la OMS de disminuir las muertes y los casos de TB un 95% y un 90% respectivamente para el 2035, parecen menos realistas que nunca. Sobre todo, porque la llegada de la COVID-19 está suponiendo una importante dedicación de recursos humanos y económicos, para el control de la pandemia que podría ir en detrimento de otras enfermedades. En el caso de la TB, muchos esfuerzos y recursos que se le estaban dedicando, se están viendo afectados. En su nota informativa del mes de mayo, la OMS ya alertaba sobre la urgente necesidad de mantener los servicios esenciales dedicados a las personas con TB poniendo sobre la mesa la evidencia de que la dedicación al COVID-19 está empezando a afectar a los programas de control de esta y devastadora enfermedad. Los efectos de la COVID-19 sobre la TB a nivel global se han estimado en un exceso de 200.000 a 400.000 muertes más para el año 2020, lo que nos llevará a recular en unos meses, a una situación similar a la que teníamos 8 años atrás.

Y en nuestro contexto, ¿podríamos esperar debido a la COVID-19 un impacto en el control de la TB a corto plazo? Tras más de 30 años adaptándose a las necesidades de la ciudad y al perfil cambiante de las personas con TB, el programa de prevención y control de la TB de la ciudad de Barcelona (PPCTB) vuelve a enfrentarse ahora a un nuevo reto. Si la irrupción y expansión voraz de la pandemia del VIH en los años 80, el abuso de drogas inyectadas en la misma época o la llegada de personas emigradas de países de alta carga de TB y sus precarias condiciones de vida a partir del año 2000 pusieron en jaque al control de la TB, es ahora la llegada del SARS-CoV-2 el que podría amenazar con volver a las incidencias de años ya pasados. Los datos del 2019 (aún en la Era pre-COVID-19), nos muestran un aumento de la enfermedad. Después de una disminución de la incidencia con declives medios anuales del 3% en el periodo 2000-2018, en el año 2019 se ha registrado un aumento de la TB respecto al año anterior del 16%, pasando la incidencia de 15,7 a 18,2 casos por 100.000 habitantes. Este aumento de casi 50 casos más (de 257 a 305) se ha observado sobre todo a expensas de la población inmigrante que ha pasado a tener incidencias de los 54,6 y 31,2 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. No solo la TB ha aumentado considerablemente el último año en la ciudad, sino que lo ha hecho a expensas de la población más vulnerable. Más aún, de los 305 casos, 185 presentaron la forma más contagiosa de la enfermedad, alcanzando la tasa de TB pulmonar bacilífera de 4,1 casos por 100.000 habitantes, un 24% superior a la del año anterior.

Hasta dentro de unos meses no podremos disponer de todos los datos para poder evaluar el impacto real de la COVID-19 en el PPCTB y observar si realmente ha habido una mayor subnotificación, un aumento del retraso diagnóstico de la enfermedad,

un aumento de la incidencia o del número de brotes de TB, por nombrar algunos indicadores. Pero si analizamos la recogida de datos, a mes de septiembre de 2020 se han diagnosticado en la ciudad un total de 185 casos de TB, unos 10 menos que el mismo periodo del año anterior. Durante la primera ola de COVID-19 pudimos observar un retraso en la notificación de los casos en algunos centros y no podemos descartar aún que algunos casos no se hayan declarado a Salud Pública.

Tal como alerta la OMS, existe el riesgo generalizado en los diferentes países y comunidades que, debido a la dedicación casi exclusiva del personal de vigilancia a la COVID-19, el cumplimiento de las encuestas epidemiológicas y la realización de las actividades de prevención y control de la TB se hayan detenido o vayan con retraso, lo que podría estar favoreciendo la transmisión comunitaria de la enfermedad. La falta de notificación de algunos casos, el subregistro de la información y la dedicación de los profesionales a la COVID-19 en detrimento de la TB afectará, no sólo en la realización del EECC comunitario, sino también en la detección y el estudio de brotes epidémicos de TB. En el caso del PPCTB, de las 185 personas residentes en Barcelona que iniciaron tratamiento hasta septiembre de 2020, en 109 (57,7%) aún desconocemos si son bacilíferos o no y si se han realizado desde las unidades clínicas de TB el estudio de contactos de familiares y/o convivientes. Otro parámetro importante que podría estar afectando a los programas de control de la TB es el retraso diagnóstico (RD). Éste es el tiempo que pasa entre que la persona inicia síntomas y se inicia el tratamiento. En Barcelona, la media los últimos años se sitúa alrededor de los 60 días y se ha atribuido al RD debido al sistema sanitario. La posible disminución del acceso a la atención sanitaria desde la llegada de la COVID-19 podría llegar a aumentar esta cifra.

Los pilares que han formado el PPCTB todos estos años han sido el personal de enfermería de salud pública, los equipos de TDO, las unidades clínicas de TB en los hospitales, las actividades de cribado y los agentes de salud comunitarios (ACS). De los diferentes actores que componen el programa, durante la primera ola de la COVID-19 hemos podido observar cómo gran parte del personal sanitario dedicado habitualmente a TB en los hospitales y Salud Pública, debido a la emergencia, han pasado a dedicar un alto porcentaje de su tiempo a la COVID-19 en detrimento de la TB. Del impacto de la subnotificación y subregistro ya me he referido anteriormente. Los ACS a pesar de dedicarse también ampliamente a la COVID-19 han seguido respondiendo a las necesidades del programa mediante mediación, acompañamiento, traducción, etc. Igualmente, los servicios de TDO tanto en los pacientes ingresados en Serveis Clínics como a nivel del TDO comunitario (ETODA), se han seguido desarrollando con

normalidad, donde el ETODA ha observado un incremento muy importante en el número de casos y sus necesidades ya desde el primer día de confinamiento. Las reuniones multidisciplinares del ETODA/Serveis Clínics con salud pública se suspendieron por la COVID-19, manteniéndose comunicación solamente en casos de urgencia. También siguen hasta la fecha suspendidas las reuniones y visitas hospitalarias semanales que llevan a cabo el personal de enfermería con las unidades clínicas hospitalarias lo que ha repercutido como se ha comentado en las actividades de detección de casos y un adecuado registro, detección de brotes y censo y estudio de contactos.

Un aspecto también preocupante ha sido la interrupción durante el periodo de alarma y más allá, de muchas de las actividades de cribado de TB e infección latente que se estaban llevando a cabo en población vulnerable. Esta actividad de cribado se realiza, en coordinación con Salud Pública, por profesionales altamente cualificados y centrada para toda Barcelona en la Unidad de TB del CAP Drassanes. Está ubicada estratégicamente en uno de los barrios con mayor índice de pobreza y de incidencia de TB de la ciudad como es el barrio del Raval. El cierre esta Unidad de TB afectará profundamente al cribado de poblaciones tan vulnerables a padecer TB como los inmigrantes, las personas sin hogar, los menores no acompañados o los usuarios a drogas inyectadas detectados en los CAS, entre otros colectivos. Pero no solo eso, de permitirlo, su cierre dejará sin un lugar para Salud Pública donde enviar los casos con infección latente detectados a nivel comunitario que requieren completar el estudio y pautar el tratamiento pertinente, algo fundamental para luchar contra la enfermedad.

Como sociedad y como sanitarios tenemos un reto mayúsculo por delante. Debemos seguir haciendo frente a la COVID-19 de manera eficiente sin olvidar que pandemias como la de la TB siguen requiriendo de nuestra máxima atención. Para mitigar cuanto antes el esperado aumento de número de caso y de mortalidad debemos retomar urgentemente desde los diferentes programas de TB tanto a nivel local como global, las actividades de vigilancia, prevención y control de esta milenaria enfermedad.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>
- Tuberculosis and COVID-19. COVID-19: Considerations for tuberculosis care. World Health Organization. 12 May 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf?sfvrsn=b5985459_18
- Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011;9:127. Published 2011 Nov 28. doi:10.1186/1741-7015-9-127

- La tuberculosis a Barcelona 2017. Agència de Salut Pública de Barcelona. Disponible en: <https://www.aspb.cat/documents/tuberculosis-barcelona-2017/>

- ECDCTB Surveillance Report. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020. 2018 Data. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2020-2018-data>

Impacto COVID-19 en los programas de TB

Ernesto Jaramillo

Neumólogo. World Health Organization. Ginebra.

Correspondencia:

Ernesto Jaramillo

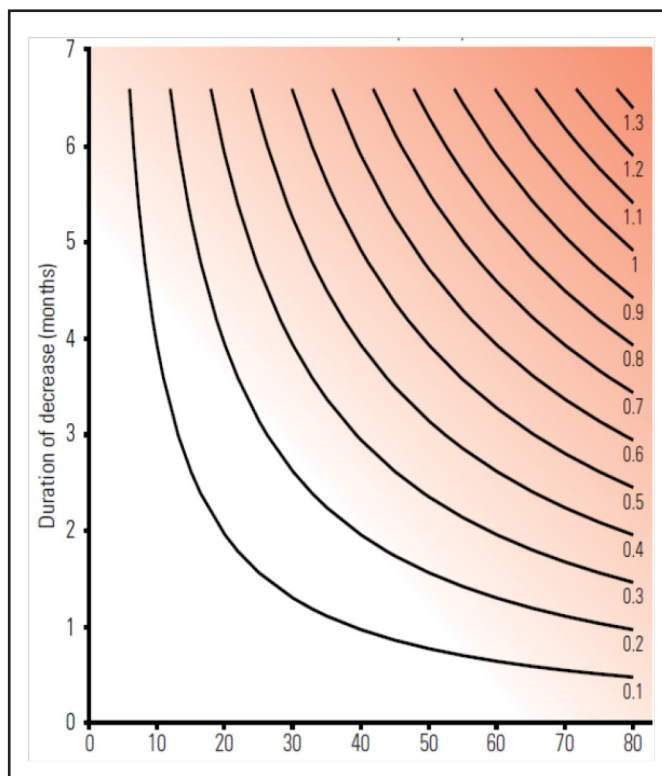
E-mail: jaramilloe@who.int

La comunidad internacional y los estados miembros de OMS están comprometidos para que en el periodo 2018-2022 por lo menos 40 millones de personas con TB tengan acceso a atención de servicios de salud, incluyendo a 3,5 millones afectados por TB infantil, y 1,5 millones afectados por TB multi-drogo resistente. Estas metas ambiciosas han sido el producto de intenso debate entre todos los actores políticos de la respuesta global a la tuberculosis, bajo la coordinación y apoyo técnico de la OMS.

La pandemia COVID-19 ha creado una severa alteración en el acceso a los servicios de salud. En el caso de la TB, esta alteración es muy severa y hará aún más difícil el cumplimiento de estas metas en vista del impacto estimado de la pandemia en la detección y mortalidad por TB¹. Modelaje epidemiológico hecho sobre estas dos variables, detección de casos y mortalidad, permite estimar que una reducción de 25 a 50% en la detección de casos por un periodo de al menos 3 meses resultara en un exceso de 200 a 400,000 muertes. Este estimativo, muy plausible en vista de la evolución de la pandemia, generará un retroceso notable en el progreso alcanzado en la mortalidad por TB, la cual volvería a los niveles del 2015 y aun del 2012.

El impacto de la pandemia en la detección de casos se explica, entre otras razones, por la reasignación de recursos humanos y financieros, originalmente destinados a la TB, a la respuesta a la pandemia. La OMS ha formulado varias recomendaciones dirigidas a mitigar el impacto de la pandemia en los servicios de tuberculosis. En la ausencia de medidas efectivas para corregir rápidamente el deterioro en los programas de TB, se puede anticipar no solo la pérdida de una década de progreso sino también el estancamiento de la estrategia Fin de la TB.

Figura 1. Impacto estimado de la pandemia COVID-19 sobre la mortalidad global por tuberculosis en el 2020, según distintas combinaciones de disminución en detección de casos y duración de la misma.



Fuente: Global TB report 2020. WHO. Gineve, 2020.

Bibliografía

1. Global TB report 2020. WHO. Geneva, Switzerland.

¿Puede una vacuna contra la TB ser efectiva contra la COVID-19?

Pere-Joan Cardona

Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol (IGTP).

Correspondencia:

Pere J. Cardona

E-mail: pj.cardona@gmail.com

Todavía inmersos en el marasmo de la Pandemia por COVID-19 y las terribles consecuencias que conlleva, incluido el rebrote de TB sin precedentes que se vislumbra, se percibe que la misma lucha contra la TB podría proveer una solución a la actual pandemia y a las que puedan desarrollarse en un futuro.

Como siempre en TB, hemos de sondear el pasado, y encontramos una experiencia llevada a cabo por el equipo de Ribí, en los años 80, en que demuestra que la trehalosa dimicolato (TDM) de *Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis* combinada con fragmentos de peptidoglicano, concretamente muramil dipeptido (MDP), conseguían incrementar de manera muy significativa la supervivencia en modelos experimentales en ratones de gripe y toxoplasmosis¹.

Este efecto, ligado claramente a la capacidad de los ácidos micólicos para ejercer una actividad proinflamatoria y que ha llevado a la comercialización de diferentes adyuvantes, cave ligarla con otro fenómeno todavía más sorprendente: el de la inducción de una memoria inmunológica sin la participación de los elementos tradicionalmente ligados a esta propiedad: los linfocitos.

Este fenómeno, demostrado en animales carentes de estas estirpes celulares, en concreto en los insectos, han sido demostrado en muy pocas comunicaciones científicas, habitualmente valoradas con escepticismo, puesto que atacaban uno de los dogmas más bien establecidos en inmunología. Concretamente cabe destacar las experiencias en el modelo de *Drosophila melanogaster*, al demostrar que la administración de una dosis subletal de *Streptococcus pneumoniae* protegía contra una infección letal, y que este efecto permanecía durante toda la vida de la mosca².

Sin embargo, la vacunación con BCG en humanos proporciona el ejemplo más importante de la inducción de una respuesta protectora de amplio espectro. En 1934 se observó en Suecia que los niños vacunados con BCG tenían una mayor supervivencia. Este hecho se demostró posteriormente en diferentes localizaciones geográficas, incluyendo la demostración del efecto protector de la vacunación por BCG contra la sepsis neonatal e infecciones respiratorias³.

Pero el avance más trascendental surge con el esclarecimiento del mecanismo que explica este fenómeno. Se trata de un mecanismo epigenético por el cual la vacunación con BCG induce un cambio metabólico en los monocitos basado en la acetilación/metilación de las histonas, que incrementa el estímulo de genes vinculados con la respuesta inmune innata, incluidos TNF- α , IL-6 y IL-1. Este mecanismo, que impacta en las células progenitoras de la línea mielóide a nivel de la médula ósea, permite la generación de una "inmunidad entrenada" en los monocitos, y permite la aceleración de su actividad viricida-bactericida en el momento de entrar en contacto con el foco infeccioso, sin tener que esperar a la respuesta inmune específica⁴.

Estos estudios se han podido llevar a cabo gracias al liderazgo del equipo del Dr. Mihail G. Netea, que ante el estallido de la pandemia por SARS-CoV-2, no dudó en sugerir y promover el uso de la BCG como una herramienta para intentar frenarla a la espera del desarrollo de una vacuna específica⁵. Es por ello por lo que, y con la ayuda de diferentes estudios poblacionales indicando una menor incidencia y mortalidad por COVID-19 en los países con una política activa de vacunación por BCG, se han iniciado diversos ensayos clínicos para demostrar la capacidad protectora de esta vacuna.

Igualmente, nuestro grupo de investigación, con la colaboración del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol) hemos promovido dos ensayos clínicos con productos que habíamos desarrollado previamente, basado en el uso de micobacterias, asumiendo que la capacidad de inducir inmunidad entrenada radica en la composición de la pared celular de las micobacterias, y en concreto por los ácidos micólicos. Se trata de la vacuna RUTI, fabricada con fragmentos de *M. tuberculosis*, y el complemento alimentario fabricado con bacilos inactivados de *M. manresensis*. Actualmente el ensayo RUTICOVID19 (ClinicalTrials.gov Id.: NCT04453488) se encuentra en fase de aprobación por parte de la Agencia del Medicamento Española (AEMPS), mientras que el MANRECOVID19 (ClinicalTrials.gov Id.: NCT04452773) está finalizando la fase de reclutamiento.

La demostración de la actividad de ambos productos sería de gran interés debido a que tienen un perfil de seguridad mejor que la BCG, y además puede ser administrado por vía oral, en el caso del complemento alimentario. Si bien su impacto puede ser limitado contra la COVID-19, debido a que no están todavía en el mercado, ambos productos podrían tener una gran importancia contra futuras pandemias, constituyendo una especie de herramientas de “fondo de armario” para hacerles frente antes del desarrollo de vacunas específicas. También podrían ser utilizadas para reforzar la capacidad preventiva de las mismas.

Bibliografía

1. Masihi KN, Brehmer W, Lange W, Werner H, Ribi E. Trehalose dimycolate from various mycobacterial species induces differing anti-infectious activities in combination with muramyl dipeptide. *Infect Immun.* 198;50(3):938-40.
2. Pham LN, Dionne MS, Shirasu-Hiza M, Schneider DS. A specific primed immune response in *Drosophila* is dependent on phagocytes. *PLoS Pathog.* 2007;3(3):e26.
3. Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis.* 2011;204(2):245-52.
4. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LAB, Ifrim DC, Saeed S, et al, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(43):17537-42.
5. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 *Infection. Cell.* 2020;181(5):969-77.