

Inmunidad adaptativa inducida por Bacillus Calmette-Guérin y su relación con COVID-19.

Adaptive immunity induced by Bacillus Calmette-Guérin and its relationship with COVID-19.

Pablo Ordóñez Andrade¹, Juan Antonio Coyago Iñiguez²

¹ Estudiante de la carrera de medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica, Cuenca, Ecuador.

² Especialista en medicina interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Ecuador.

✉ Contacto de correspondencia: Pablo Ordóñez Andrade pabloxord@hotmail.com

RESUMEN

La COVID-19, causado por SARS-CoV-2, ha sido un factor preocupante de mortalidad a nivel mundial, por lo que se están desarrollando varios enfoques innovadores para frenar la propagación del SARS-CoV-2. En particular la BCG, vacuna contra la tuberculosis, se está considerando como una modalidad terapéutica alternativa. Se sabe que la vacuna BCG induce inmunidad tanto humoral como adaptativa, activando así respuestas inmunitarias inespecíficas y de reacción cruzada en el huésped, que combinadas podrían resistir eficazmente a otros patógenos, incluido el SARS-CoV-2. En esta revisión se pretende describir con base en la revisión de la literatura; si la vacunación previa con BCG influye sobre los índices de mortalidad de COVID-19, buscando así, ampliar el conocimiento científico, además de exponer si esta contribuirá con la lucha contra la COVID-19, pudiendo ser idónea en este contexto debido a su bajo costo y amplia distribución. La literatura sugiere que existe menor índice de mortalidad en los países con un programa nacional prolongado de vacunación con BCG, además esta contribuye a reducir los índices de mortalidad infantil y de adultos mayores a 45 años, mediado por la inmunidad no específica.

Cómo citar:

Ordóñez Andrade, P., & Coyago Iñiguez, J. A. Inmunidad adaptativa inducida por Bacillus Calmette-Guérin y su relación con COVID-19. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i3.684>

Palabras clave: vacuna BCG, Calmette-Guérin Bacillus, COVID-19 enfermedad viral,

SARS-CoV-2, efectos heterólogos de las vacunas.

ABSTRACT

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has been a worrying factor in mortality worldwide, so several innovative approaches are being developed to slow the spread of SARS-CoV-2. In particular, BCG, the tuberculosis vaccine, is being considered as an alternative therapeutic modality. BCG vaccine is known to induce both humoral and adaptive immunity, thus activating non-specific and cross-reactive immune responses in the host, which in combination could effectively resist other pathogens, including SARS-CoV-2. In this review we intend to describe based on the review of the literature; if prior BCG vaccination influences the mortality rates of COVID-19, thus seeking to expand scientific knowledge, in addition to stating whether it will contribute to the fight against COVID-19, and may be ideal in this context due to its low cost, and wide distribution. The literature suggests that there is a lower mortality rate in countries with a prolonged national BCG vaccination program, and this also contributes to



reducing infant and adult mortality rates over 45 years of age, mediated by non-specific immunity.

Keywords: BCG vaccine, Calmette-Guerín Bacillus, COVID-19 Virus disease, SARS-CoV-2, Vaccines Heterologous Effects.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 responsable de la enfermedad COVID-19, ha causado una pandemia sin precedentes, motivo por el cual el mundo científico se dedicó asiduamente a generar y evaluar tratamientos para contrarrestarla. Para enero del 2023, el 82% de la población latinoamericana recibió al menos una dosis de alguna de las vacunas para COVID-19, además, se ha despertado el interés por la investigación de otros instrumentos u opciones terapéuticas potenciales que beneficien a las personas que cursan la enfermedad. Recientemente se ha hablado del efecto protector de la vacuna Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en COVID-19 y para ello se debe entender el mecanismo de acción de la vacuna y como este interviene con la patología (1).

La inmunidad entrenada es un mecanismo que permite que la respuesta inmunitaria se potencie ante un desafío inmune, esta consiste en la presencia de cambios epigenéticos en las células innatas, este proceso ejerce un efecto inespecífico sobre el sistema inmunitario, denominado como inmunidad inducida no específica y lleva este nombre porque además de brindar protección contra la Mycobacterium tuberculosis, induce inmunidad frente otros patógenos como Plasmodium, Salmonella, Shigella y algunos virus respiratorios (1,2). Sin embargo, este efecto inespecífico suele ser de corta duración desapareciendo poco después de que el estímulo de la BCG se ha eliminado del organismo. En virtud de este mecanismo, la vacuna BCG ha demostrado ser beneficiosa reduciendo la mortalidad multicausal en los niños, no obstante, otros estudios sugieren que la inmunidad entrenada podría perdurar hasta la edad adulta (3).

El antígeno HSP65 es el principal componente inmunogénico del Mycobacterium tuberculosis y se convierte en un potente inductor de la inmunidad innata y antigénica. Se ha postulado la existencia de un mimetismo molecular entre algunas proteínas del SARS-CoV-2 y las HSP (3). Estas consideraciones llevan a plantear la teoría de que la inmunidad cruzada de la vacuna BCG con el SARS-CoV-2 se debería a la similitud entre la secuencia de la HSP65 y la de las proteínas virales, por ende, la estimulación por BCG podría inducir la producción de anticuerpos que contribuyan así a la protección inmunológica contra el virus(1,3).

En esta revisión se pretende exponer la aparente relación entre la vacuna BCG y la mortalidad en pacientes con COVID-19 y con ello aportar dicha información a la comunidad científica local para futuras investigaciones que avalen esta hipótesis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se procede a realizar una revisión bibliográfica de tipo narrativa, a fin de recopilar información pertinente y actualizada sobre la vacunación con Bacillus Calmette-Guérin y su asociación con índices de mortalidad en COVID-19, además de exponer si la revacunación de esta podría ser benefactora en el universo de la terapéutica de esta patología, con base en la recopilación de información y el estudio del arte expuestos en la bibliografía citada.

Como criterios de inclusión se seleccionaron artículos científicos, cuya información sea pertinente en el objeto del estudio, cuya antigüedad no supere los 5 años, en idioma inglés y español. Se consideraron fuentes de información indexadas a revistas científicas. Además, se emplearon operadores booleanos (AND, OR, NOT). Como criterios de exclusión, se excluyeron publicaciones de tipo: tesis de grados, capítulos de libros, cartas al editor, narraciones personales y correspondencia.

Vacuna BCG y COVID-19

La vacuna BCG fue creada por Jean-Marie Canille Guérin y Albert Calmette a principios del siglo XX, a fin de proporcionar inmunización contra el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculosis (TB). La TB predomina en la actualidad en países de bajos y de medianos ingresos (PBMI) y se relaciona con el estado socio-económico desfavorable, por lo que su control corresponde a una cuestión de derechos humanos y una problemática de salud importante(4,5).

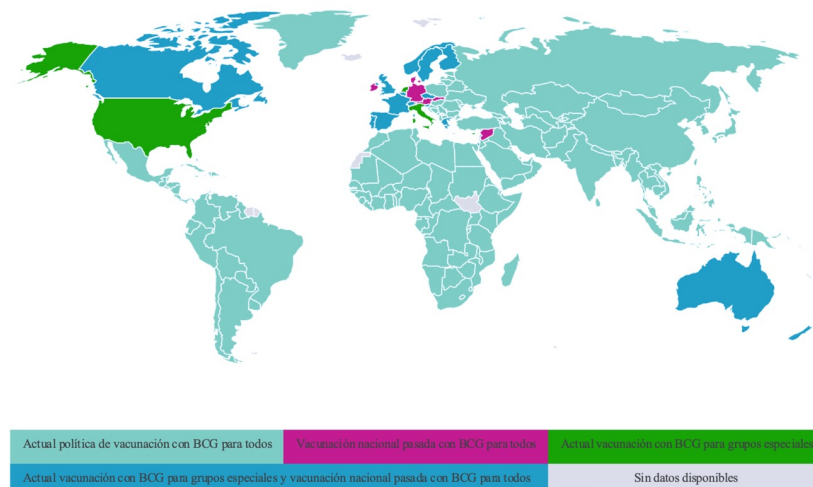
La vacuna BCG se incluyó a nivel mundial en 1974 en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) siendo utilizada como vacuna principal en la lucha contra la TB, desde entonces cada año, alrededor de 100 millones de niños reciben la vacuna BCG en todo el mundo(5). El comunicado oficial de la organización Mundial de la Salud considera una dosis única de BCG, de todos los recién nacidos en países que presenten una incidencia elevada de TB, así como un alto riesgo de complicaciones potenciales como meningitis y sepsis(6).

La vacunación con BCG, cepa viva atenuada derivada de *Mycobacterium bovis*, induce una inmunidad no específica potente(7,8). Se presume que estos efectos mediados por inmunidad inducida, corresponden a un mecanismo de reprogramación epigenética de las células inmunitarias innatas(4), lo que resulta en una respuesta inmunitaria activa, tras la inducción de esta, brindando una protección inespecífica frente a ciertas infecciones del tracto respiratorio(8).

Otro beneficio, radica en reducir la mortalidad infantil, lo que podría atribuirse a esta inmunidad adaptativa, la cual brinda un esquema de seguridad frente a patógenos relacionados con enfermedades respiratorias graves en la infancia(1). Así mismo, el uso de la vacuna BCG denota un menor riesgo de desarrollar infecciones de la vía respiratoria como los causados por el virus de la influenza A, RSV y HSV2 (5,9).

La enfermedad causada por COVID-19 corresponde a un síndrome respiratorio agudo grave causado por el virus SARS-CoV-2. A la luz de su rápida propagación mundial, el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia. Curiosamente, la propagación global de la enfermedad no mostró un patrón uniforme, ha dejado a algunos países relativamente menos afectados(9,10). Las razones de este comportamiento anómalo no se comprenden a cabalidad; sin embargo, se ha observado que países que incluyen en su esquema de vacunación a la BCG al momento del nacimiento presentan un menor índice de mortalidad en relación con los países donde la vacunación con BCG está ausente o se ha interrumpido en contexto de COVID-19(3,9,11-13).

Figura 1. Política de vacunación con BCG empleada para prevenir y controlar la infección de tuberculosis por *M. Tuberculosis*.



Adaptado de The BCG World Atlas (Consultado el 20 de Julio del 2023. Véase en: <http://www.bcgatlas.org/index.php>).

Algunas investigaciones señalan que los países que presentan esquemas de vacunación universal, incluida la BCG, muestran una menor mortalidad frente a la COVID-19 en relación con los países donde la vacunación está ausente o interrumpida, planteando que la revacunación podría activar la inmunidad entrenada de una manera más fuerte en contraste con una única inducción de esta, brindando así una protección mayor frente a patógenos no relacionados(14).

Un estudio realizado en ratones, en el año 2022, demostró que con dosis de 1×10^8 UFC rBCG-N-ANDV ($p=0.0059$) o una dosis de 1×10^5 UFC de rBCG-N-SARS-CoV-2 ($p=0.0447$), estas indujeron una respuesta inmune celular significativa estadísticamente hablando, como la activación de células T CD4+ y CD8+. Esta estimulación con antígenos no relacionados, resultó en una mayor expresión de marcadores de activación por parte de las células T y la secreción de IL-2 e IFN- γ , así pues se encontró un aumento de la secreción de IL-6 para ambas vacunas recombinantes por lo que se concluye que la vacuna BCG presenta un panorama prometedor para el desarrollo de vacunas contra diferentes patógenos, induciendo una marcada respuesta inmune antígeno-específica(3).

En otro estudio realizado en ratones, se encontró que tras la inmunización con BCG, 42 días antes de la exposición a SARS-CoV-2, los ratones mantuvieron su peso corporal y mostraron signos mínimos de enfermedad, además mejoró significativamente la supervivencia en un 50 %, en comparación al 10% del grupo de control. Esta conducta se asoció con el reclutamiento de células proinflamatorias, producción de citoquinas, además de una reducción de la patología tisular inducida tras la administración del SARS-CoV-2(15).

Mediante mecanismos moleculares detrás de la inmunidad entrenada, como lo son la reprogramación epigenética de monocitos a través de modificaciones de histonas, además de elementos reguladores de genes específicos como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Lo que se encuentra relacionado con un aumento de la respuesta antimicrobiana y una mejor función celular mediante los monocitos entrenados epigenéticamente por BCG, pues estos exponen a un patógeno (virus y bacterias como patrones moleculares asociados a patógenos) y los PPR lo reconocen fácil y oportunamente, lo que lleva a una mayor producción de citoquinas (p. ej., TNF- α , IL-1 β e IL-6)(9).

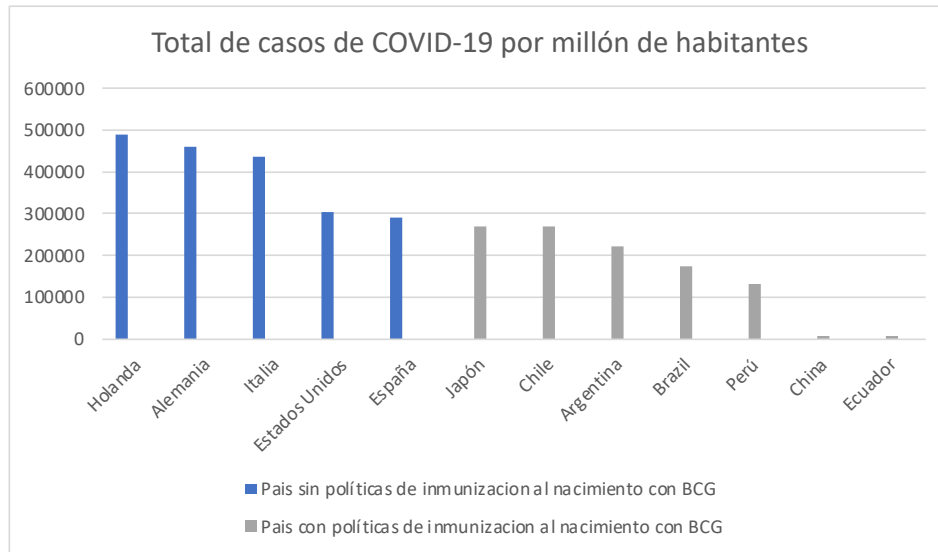
Cobertura de vacuna BCG

La evidencia preliminar; epidemiología y estudios aleatorizados advierten la hipótesis de que la vacunación con BCG provee un efecto protector contra índices de mortalidad infantil, mediante una inducción de protección no heteróloga específica frente a otras infecciones, incluidos los virus del herpes y de la influenza, malaria y otros patógenos como Staphylococcus Aureus y Candida Albicans (5,7,16).

Se ha demostrado que los macrófagos peritoneales tienden a activarse en gran medida por la BCG, para una producción de citocinas protectoras(5). Un estudio aleatorio expuso que la vacunación con BCG, previa a la vacunación contra la influenza en individuos sanos, resultó en una respuesta de anticuerpos significativamente mayor contra la influenza A (H1N1), en comparación con el placebo. Un ensayo clínico de tipo prospectivo, en Japón, ha demostrado que la vacuna BCG protege contra la neumonía en poblaciones ancianas negativas a la tuberculina(7).

Vacunación con BCG y COVID-19 como reductor de mortalidad

Figura 2. Total de casos de COVID-19 por millón de habitantes. Papel protector de la inmunización con BCG en infección por SARS-CoV-2. Los datos de color azul corresponden a países sin programas de vacunación con BCG, los datos de color gris, corresponden a aquellos países donde se administra la vacuna BCG al nacimiento. Los datos fueron recopilados en base a datos de la OMS.



(Véase actualizado en: *Coronavirus (COVID-19) Cases - Our World in Data*, consultado el 11 de abril del 2023. Véase en: <https://ourworldindata.org/covid-cases>). Elaboración propia.

En un estudio realizado en el cantón Jipijapa, Manabí - Ecuador, se corroboró que el mayor índice de mortalidad por COVID-19 se dio en personas mayores a 60 años, quienes no tenían antecedente de vacunación con BCG, dado que esta no tiene más de 45 años siendo administrada en el país(21). Se ha planteado que esta puede reducir la gravedad y la mortalidad de la COVID-19 en población adulta e incluso en ancianos(22), por lo que se podría considerar para desarrollar estrategias preventivas que puedan hacer frente a infecciones por SARS-CoV-2(4,22).

Un estudio realizado por Glisic S, et al. en el año 2020, manifiesta que los trabajadores de salud presentan una incidencia mayor de COVID-19 en relación con la población en general, sin embargo, se encontró que estos presentan una tasa de mortalidad inferior, y una menor exacerbación de la enfermedad, lo que se le podría atribuir a la pre-exposición frente a *M. Tuberculosis* y efectos de la BCG(23). Caso contrario, un artículo publicado en el año 2022 de Upton, C et al. expone que no existe una reducción en cuanto al número de contagios por SARS-CoV-2 en individuos previamente inmunizados con la vacuna BCG, sin embargo, se registra una disminución en decesos confirmados por el virus(13).

Sharma A, et al. en el año 2020 refiere que, conforme un individuo aumenta de edad superior a los 45 años, y si no sido inmunizado contra la tuberculosis, presenta un riesgo de desarrollar complicaciones más graves que los que han sido previamente inmunizados. Además, aumenta exponencialmente el riesgo de fallecer por COVID-19 y se precisa determinar si existen comorbilidades donde este riesgo asciende(10). La inmunización contra la tuberculosis se encuentra íntimamente relacionada con una menor incidencia y complicaciones por COVID-19 en diferentes países con políticas de vacunación BCG, incluso cuando esta inmunización se realizó en la infancia(24).

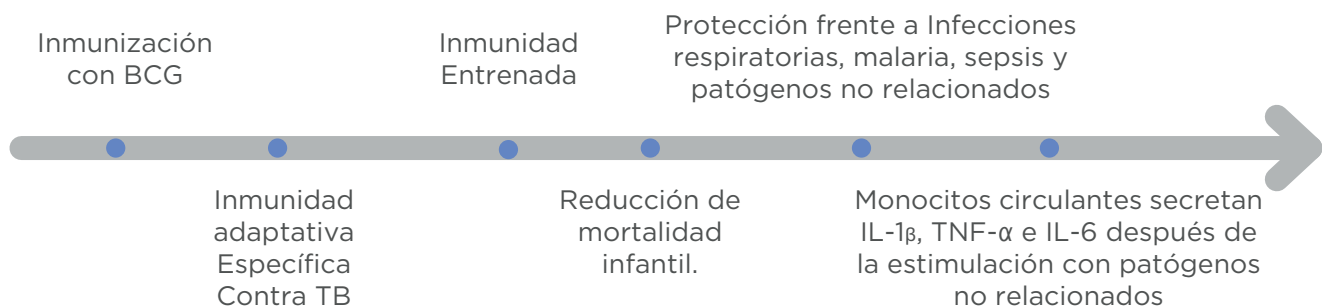
Bagheri N, et al. en el año 2021 advierte una correlación nula entre la vacunación BCG y mortalidad de COVID-19, debido a que se ha demostrado que, en etapas iniciales de estudios epidemiológicos en general, a menudo hay una gran cantidad de factores de confusión que tienen un impacto significativo en los datos epidemiológicos y, a menudo, conducen a la distorsión de los resultados de la investigación(25).

Inmunomecanismos de la BCG frente a SARS-CoV-2

La modificación de histonas en la región promotor de genes que codifican citoquinas inflamatorias y proinflamatorias está mediada por monocitos reprogramados epigenéticamente en el sitio de inmunización con BCG(26), obteniendo como resultado final una mejor capacidad de respuesta frente a nuevos estímulos, exhibiendo así una mayor producción de citoquinas como IL1, interferón-gamma (IFN) y TNF(5).

Otro mecanismo resulta en que la vacuna BCG induce la respuesta inmunitaria adaptativa, mediante la activación de las células T CD4+ y CD8+61, aumentando la producción de IFN), lo que aumenta la actividad antimicrobiana de los macrófagos(5).

Figura 3. Esquema de inmunidad adaptativa inducida tras la vacunación con BCG. La inmunización con BCG desencadena una respuesta inmunitaria protectora y adaptativa contra *Micobacterium Tuberculosis*, además de promover memoria inmunitaria no específica o adaptativa. Además, la inmunización con BCG promueve la reducción de la mortalidad en muchos países, y brinda protección frente a otros patógenos no relacionados como infecciones respiratorias, malaria, sepsis y patógenos no relacionados como *S. aureus* y *C. albican*. Los monocitos circulantes secretan IL-1 β , TNF- α e IL-6 después de la estimulación con patógenos no relacionados como *S. aureus* y *C. albican*.



Un estudio realizado en el año 2020 se demostró que las proteínas bacterianas Rv0934, Rv3763, Rv3875 y Rv2997 comparten propiedades informativas comunes con la proteína S1 del SARS-CoV-2. Lo que demuestra la probable inmunidad cruzada entre estas proteínas y la proteína S1, hallando que se podría inducir una respuesta inmune adaptativa específica contra el SARS-CoV-2, lo que podría servir de base para el diseño de la vacuna BCG con protección mejorada contra el COVID-19. Sin embargo, este hallazgo debe confirmarse experimentalmente(17,27).

Actualidad de BCG y COVID-19

En la actualidad, no existe evidencia directa que apoye el uso de la vacuna BCG para la prevención de infecciones por coronavirus a pesar de los datos disponibles y de sus efectos heterólogos beneficiosos, los mecanismos secundarios, su persistencia y magnitud aún siguen siendo desconocidos(28). No se poseen datos de que si las cepas de BCG recombinantes podrían inducir inmunidad entrenada después de la vacunación(29). Se requiere de estudios que investiguen la eficacia de la vacuna BCG en poblaciones vulnerables(27-29).

La declaración oficial de la OMS manifiesta que la evidencia científica es insuficiente para corroborar la hipótesis de que la vacuna BCG pueda brindar protección frente a la infección por COVID-19(6). Sin embargo, se recomienda a los países que no posean una política universal de vacunación con BCG, deberían reintroducir esta, la cual debería ser dirigida particularmente a grupos vulnerables y a aquellos altamente expuestos a SARS-Cov-2 (30,31)

Actualmente, un número limitado de estudios no ha logrado demostrar una correlación positiva entre la vacunación BCG y su efecto protector contra la mortalidad y/o gravedad de la COVID-19(32). Por lo que se

precisa de datos que informen más allá de sus beneficios en la protección contra la enfermedad COVID-19 y muerte viral del SARS-CoV-2. Enfocándose en vías alternativas de administración, uso como ayudante y finalmente su potencial para prevenir enfermedades respiratorias(33,34).

CONCLUSIÓN

Se ha encontrado que la COVID-19 expone tasas de mortalidad inferior en países que incluyen en su esquema de vacunación a la BCG, inclusive en la actualidad, cuando la inmunización específica contra COVID-19 es una realidad y ha tomado gran terreno; incluso en países de medianos y bajos ingresos como Ecuador, en donde gran parte de la población cuenta un esquema de vacunación completo. En diferentes países, la inmunización con BCG se asocia con una menor incidencia y gravedad de la enfermedad, incluso cuando la inmunización con BCG se administra en la infancia.

Actualmente, un número limitado de estudios no ha logrado demostrar una correlación positiva entre la vacunación BCG y su efecto protector contra la mortalidad y/o gravedad de la COVID-19. Los estudios no exponen ni prueban una relación causal, por lo que se precisa del desarrollo de ensayos clínicos bien planificados, con control riguroso, aleatorizados, que empleen la vacuna BCG a fin de determinar la velocidad de desarrollo de una respuesta inmune, que posea un umbral de protección frente a la COVID-19.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Covián C, Retamal-Díaz A, Bueno SM, Kalergis AM. Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2? *Front Immunol*. 2020;11(May):1-7.
2. Finotti P. Sequence similarity of HSP65 of Mycobacterium bovis BCG with SARS-CoV-2 spike and nuclear proteins: may it predict an antigen-dependent immune protection of BCG against COVID-19? *Cell Stress Chaperones* [Internet]. 2022;27(1):37-43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01244-y>
3. Soto J, Díaz F, Retamal A, Gálvez N, Melo F, Piña A, et al. BCG-Based Vaccines Elicit Antigen-Specific Adaptive and Trained Immunity against SARS-CoV-2 and Andes orthohantavirus. *Vaccines*. 2022;10(5):1-19. Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050721>
4. Chaisemartin C, Chaisemartin L. BCG vaccination in infancy does not protect against COVID-19. Evidence from a natural experiment in Sweden. *Oxford Univ Press Infect Dis Soc Am*. 2022;1-76. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1223>
5. Malik Y, Ansari M, Ganesh B, Sircar S, Bhat S, Pande T, et al. BCG vaccine: a hope to control COVID-19 pandemic amid crisis. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2020;16(12):2954-62. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1818522>
6. Rodríguez O, Huguet J, Pisano F, Parada R, Palou J, Breda A. Inmunoterapia con BCG: pasado, presente y futuro. *Arch Esp Urol*. 2020;73(10):918-28.

7. Mohapatra P, Mishra B, Behera B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2021;68(1):119-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.08.004>
8. Tomita Y, Sato R, Ikeda T, Sakagami T. BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(41):6352-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.045>
9. Koneru G, Batiha G, Algammal A, Mabrok M, Magdy S, Sayed S, et al. BCG vaccine-induced trained immunity and COVID-19: Protective or bystander? *Infect Drug Resist*. 2021;14:1169-84.
10. Sharma A, Kumar S, Shi Y, Bucci E, Carafoli E, Melino G, et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death Dis* [Internet]. 2020;11(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-020-2720-9>
11. Sharma A. Epidemiological transcriptomic data supports BCG protection in viral diseases including COVID-19. *Gene*. 2021;783(February).
12. Gopalaswamy R, Ganesan N, Velmurugan K, Aravindhyan V, Subbian S. The strange case of bcg and covid-19: The verdict is still up in the air. *Vaccines*. 2020;8(4):1-9.
13. Upton CM, van Wijk RC, Mockeliunas L, Simonsson USH, McHarry K, van den Hoogen G, et al. Safety and efficacy of BCG re-vaccination in relation to COVID-19 morbidity in healthcare workers: A double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *eClinical Med* [Internet]. 2022;48:101414. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101414>
14. Covián C, Retamal A, Bueno S, Kalergis A. Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2? *Front Immunol*. 2020;11(May):1-7.
15. Hilligan K, Namasivayam S, Clancy C, O'Mard D, Oland S, Robertson S, et al. Intravenous administration of BCG protects mice against lethal SARS-CoV-2 challenge. *J Exp Med*. 2021;219(2): e20211862 Available from: <https://10.1101/2021.08.30.458273>
16. Khade S, Yabaji S, Srivastava J. An update on COVID-19: SARS-CoV-2 life cycle, immunopathology, and BCG vaccination. *Prep Biochem Biotechnol* [Internet]. 2021;51(7):650-8. Available from: <https://doi.org/10.1080/10826068.2020.1848869>
17. Cevallos D, Lagos N, Valero N. Covid-19 and history of vaccination with bacilo calmette-guerin in inhabitants of the Jipijapa canton and its association with morbimortality Covid-19 e antecedente de vacunación con bacilo calmette-guerin en habitantes. 2021;7:746-62.
18. Desouky E. BCG versus COVID-19: impact on urology. *World J Urol* [Internet]. 2021;39(3):823-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03251-7>
19. Torun S, Ozkaya S, Şen N, Kanat F, Karaman I, Yosunkaya S, et al. The Relationship between COVID-19 Severity and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)/ Mycobacterium tuberculosis exposure history in healthcare workers: a multi-center study. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2021;115(6):405-11. Available from: <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1927605>
20. Wang J, Zhang Q, Wang H, Gong W. The Potential Roles of BCG Vaccine in the Prevention or Treatment of COVID-19. *Front Biosci - Landmark*. 2022;27(5):10-2.

21. Gong W, Aspatwar A, Wang S, Parkkila S, Wu X. COVID-19 pandemic: SARS-CoV-2 specific vaccines and challenges, protection via BCG trained immunity, and clinical trials. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2021;20(7):857-80. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1938550>
22. Kaur G, Singh S, Nanda S, Zafar MA, Malik JA, Arshi MU, et al. Fiction and Facts about BCG Imparting Trained Immunity against COVID-19. *Vaccines*. 2022;10(7).
23. Glisic S, Perovic VR, Sencanski M, Paessler S, Veljkovic V. Biological Rationale for the Repurposing of BCG Vaccine against SARS-CoV-2. *J Proteome Res*. 2020;19(11):4649-54.
24. Garzon D, Rivas J, Echeverria A, Mozo J, Quentin E, Reyes J, et al. COVID-19 infection and previous BCG vaccination coverage in the ecuadorian population. *Vaccines*. 2021;9(2):1-11.
25. Vashishtha V. Are BCG-induced non-specific effects adequate to provide protection against COVID-19? *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2021;17(1):88-91. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1794219>
26. Bagheri N, Montazeri H. On BCG Vaccine Protection from COVID-19: A Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(6):1261-71.
27. Covián C, Fernández A, Retamal A, Díaz F, Vasquez A, Lay M, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol*. 2019;10(November):1-14.
28. Wenping G, Ashok A, Shuyong W. COVID-19 pandemic: SARS-CoV-2 specific vaccines and challenges, protection via BCG trained immunity, and clinical trials. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(7).
29. Gupta P. New disease old vaccine: Is recombinant BCG vaccine an answer for COVID-19? *Cell Immunol* [Internet]. 2020;356(May):104187. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104187>
30. Yitbarek K, Abraham G, Girma T, Tilahun T, Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious respiratory diseases other than TB: Implications for the COVID-19 pandemic. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(41):6374-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.018>
31. Sánchez B, Avalos M, Castillo K, López S, Sosa Marquina J. Vacuna BCG e indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada. *Horiz Sanit*. 2020;19(3):415-26.
32. Aspatwar A, Gong W, Wang S, Wu X, Parkkila S. Tuberculosis vaccine BCG: the magical effect of the old vaccine in the fight against the COVID-19 pandemic. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2022;41(2):283-96. Available from: <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1922685>
33. Gonzalez M, Sanchez R, Shor B, Nistal E, Ochando J. The BCG Vaccine for COVID-19: First Verdict and Future Directions. *Front Immunol*. 2021;12(March).
34. Bayram Z, Musharrafieh U, Bizri A. Revisiting the potential role of BCG and MMR vaccines in COVID-19. *Sci Prog*. 2022;105(2):1-17.