



**COMISION HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA
Y ENFERMEDADES PREVALENTES
Departamento de Tuberculosis**

Avda.18 de julio 2175 - Montevideo 11200 Uruguay
Tel: 2 403 48 64

**BCG – COVID 19: ¿Qué muestra la evidencia hasta el momento?
Revisión del tema**

Dres. Gabriela Amaya y Fernando Arrieta
Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. CHLA-EP

Introducción:

Mycobacterium tuberculosis (MTB), el agente etiológico de la tuberculosis (TB), es una de las principales causas de enfermedad y muerte en humanos. Según el reporte global de la OMS del año 2019, a nivel mundial se estima que 10 millones de personas (rango 9.0 – 11.1 millones) enfermaron de TB en 2018; y se estimó 1.2 millones de muertes por tuberculosis entre personas VIH negativas y 251.000 muertes adicionales entre personas VIH positivas en el mismo año; lo que ubica a la TB como la principal causa de muerte por agente infeccioso único, superando al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹

La vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) es una vacuna que se desarrolló hace más de 100 años y es una de las vacunas más utilizadas, administrada a más del 80% de los recién nacidos y lactantes en países donde forma parte del programa nacional de inmunización infantil. La vacuna BCG tiene un efecto protector documentado contra la meningitis y la tuberculosis diseminada en lactantes y niños pequeños². No previene la infección primaria y, lo que es más importante, no previene la reactivación de la infección pulmonar latente, la principal fuente de diseminación bacilar en la comunidad. La vacunación con BCG al nacer o tan pronto como sea posible después del nacimiento, es uno de los componentes clave del pilar 1 de la Estrategia para poner Fin a la Tuberculosis. Se ha estimado que una alta cobertura mundial (90%) y el uso generalizado de BCG en los programas de vacunación infantil de rutina podrían prevenir más de 115 000 muertes por TB por cohorte de nacimiento en los primeros 15 años de vida³

A fines del año 2019 se descubre en China un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, que produce la enfermedad COVID-19 la cual se ha extendido en forma exponencial por diversos países y continentes, lo que llevó a la OMS a declarar la situación de pandemia⁴. Así como se han desarrollado investigaciones en diferentes líneas: epidemiológicas, preventivas, test diagnósticos y tratamientos, el interés por conocer el rol de vacunas

como la BCG en la prevención de COVID-19 así como el desarrollo de nuevas vacunas específicas ha centrado los esfuerzos de la comunidad científica. Es por esto que desde ese momento comenzaron las investigaciones simultáneas en el conocimiento del virus, su genética y los mecanismos patogénicos, así como en la búsqueda de medidas de prevención (vacunas nuevas o ya existentes) y tratamientos efectivos.

La Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP), es el organismo a nivel nacional encargado de la prevención y control de la TB a través del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y del almacenamiento, distribución y control de las vacunas a través del Programa Operativo del Plan Nacional de Vacunación⁵. Es por esto, que es importante la revisión de las vacunas que están en etapas de investigación, sumado en este caso, a la posibilidad del uso de la vacuna BCG para combatir la pandemia de COVID-19.

Historia mundial de la vacunación con BCG

La vacuna BCG fue descubierta por Albert Calmette y Camile Guérin, de cuyas iniciales toma el nombre (BCG = bacilo de Calmette-Guérin), contiene una cepa viva y atenuada de *Mycobacterium bovis* que se aisló originalmente de bovinos con tuberculosis y donde se realizaron subcultivos cada tres semanas durante 13 años (1908-1921) hasta obtener una cepa de bacilos que había perdido su patogenicidad pero conservaba la capacidad de penetrar, multiplicarse y persistir en el organismo. La vacuna BCG se utilizó por primera vez para inmunizar a los humanos en 1921⁶. Después de su introducción en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS en 1974, alcanzó tasas de cobertura global superiores al 80% en países endémicos para la TB. Actualmente, más de 100 millones de niños reciben anualmente BCG al nacimiento, lo que representa el 89% de la cohorte mundial anual de nacimientos⁷.

Varias cepas de vacunas BCG que se usan en todo el mundo difieren en términos de sus propiedades genéticas y fenotípicas, y su perfil de reactogenicidad e inmunogenicidad, debido a la diversidad de sustratos, procesos de fabricación, programas de inmunización y niveles de exposición a micobacterias ambientales e infección por MTB⁸. Sin embargo, los datos son insuficientes para hacer recomendaciones sobre si una cepa debería preferirse sobre la otra⁹. A nivel mundial, las cepas más utilizadas actualmente son Danish 1331, Sofía SL222, Tokyo 172-1 y Russian BCG-I¹⁰. La vía de administración de la vacuna ha cambiado a lo largo de los años: en un principio fue oral, luego se pasó a técnicas de aplicación por multipuntura y finalmente a la administración intradérmica.

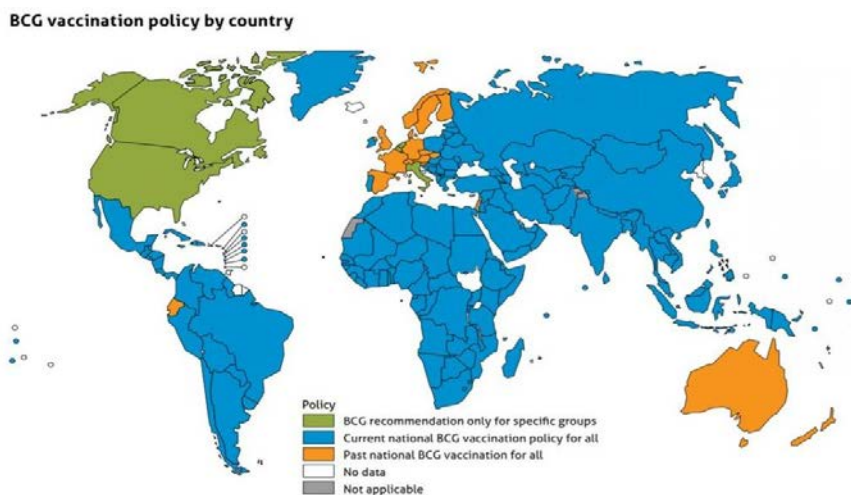
La eficacia y la efectividad de la vacunación con BCG contra la TB varían considerablemente según los estudios y las poblaciones. La mayoría de los estudios clínicos han demostrado que las vacunas BCG producen un grado más alto de protección contra formas graves de TB, tales como meningitis y TB diseminada, que contra las formas moderadas de la enfermedad, con tasas de protección que varían del 80% a totalmente no protectoras¹¹⁻¹⁴. Se han presentado varias hipótesis para explicar esta variación y la

relativa falta de efectividad que demuestran algunos estudios¹⁵. Estos incluyen diferencias en los antígenos claves entre MTB y BCG, incluida la ausencia en BCG de las importantes regiones genéticas MTB RD1 y ESX; diferencias en la potencia de las diversas cepas de BCG en uso a nivel mundial; e interferencia por exposición a micobacterias ambientales atípicas. La mayoría de los estudios sugieren que la eficacia persiste tras 10 años de la vacunación, y hasta 20 años en algunas poblaciones^{16, 17} y han mostrado poca o ninguna evidencia de un efecto adicional con la revacunación de adolescentes o adultos^{18, 19}.

Las personas vacunadas desarrollan una respuesta inmunitaria entre 8 y 14 semanas después de la vacunación, que puede ponerse de manifiesto con la positivización de la prueba tuberculínica (PPD). Los eventos adversos después de la inmunización con BCG dependen de varios factores, incluida la cepa utilizada en la vacuna, el número de bacilos viables en el lote y la variación en la técnica de inyección. Entre los eventos graves se incluyen reacciones locales como absceso en el lugar de la inyección, ulceración severa o linfadenitis supurativa, generalmente causada por una inyección accidental de la vacuna por vía subcutánea. Eventos raros, como la enfermedad diseminada por BCG pueden ocurrir entre 1,56 y 4,29 casos por millón de dosis y tienen una alta tasa de letalidad²⁰

La vacunación con BCG es altamente coste-efectiva contra la tuberculosis grave en niños^{21, 22} y debería ser reservada para países con alta incidencia de tuberculosis como actitud complementaria a la quimioprofilaxis primaria y secundaria. La OMS publicó, en febrero de 2018²³ las recomendaciones del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico sobre inmunización de la OMS (SAGE, por sus siglas en inglés), sobre el uso de la vacuna BCG en la prevención de la TB y amplía su ámbito, incluyendo también la prevención de otras infecciones por micobacterias no tuberculosas, como la lepra (*M. leprae*) y la úlcera de Buruli (*M. ulcerans*). En este posicionamiento recomienda políticas nacionales de vacunación basadas en 3 estrategias: vacunación universal con BCG, vacunación selectiva a grupos de riesgo y no indicación de vacunación con BCG; de acuerdo a la incidencia de TB y/o la carga de lepra en cada país (Figura 1).

Figura 1. Políticas nacionales de vacunación con BCG a nivel mundial



Tomado de: The BCG World Atlas. 2nd Edition. <http://www.bcgatlas.org/>

Situación de la vacunación con BCG en Uruguay

Nuestro país tiene una larga tradición en vacunación BCG, incluso de producción de la vacuna a nivel nacional. La cepa fue traída al país por el Dr. Moreau y la vacuna se preparó inicialmente en un laboratorio particular de los Dres. Moreau, Rubino y Claveaux, y a partir de 1927 en el laboratorio Albert Calmette que en principio dependía del MSP y actualmente de CHLA-EP. De esta manera, Uruguay fue el primer país de América y uno de los primeros a nivel mundial en incorporar la vacunación con BCG de producción nacional. Se han utilizado diferentes vías de administración: vía oral hasta 1970, luego vía percutánea y a partir de 1980 en el interior del país y de 1982 en Montevideo, se utiliza únicamente la intradérmica.

Desde abril de 2008, dejó de fabricarse a nivel nacional y comenzó a utilizarse la vacuna BCG liofilizada, adquirida a través de OPS.

Actualmente, la vacuna se aplica mayormente en las primeras 48 horas de vida. Es aconsejable que el niño reciba la BCG lo más pronto posible, antes del egreso de la maternidad. Las tasas de coberturas de vacunación con BCG históricamente se han mantenido en niveles superiores al 99%.

Nuevas vacunas contra la tuberculosis

Se están desarrollando nuevas vacunas candidatas para la TB, algunas de las cuales se encuentran en ensayos clínicos avanzados. Estas vacunas están diseñadas para suplir la vacunación neonatal con BCG en algunos casos, otras para usarse en la vacunación de refuerzo después de la vacunación neonatal con BCG, otras para la lepra, no habiendo aún candidatos a vacunas para la úlcera de Buruli u otras infecciones por micobacterias no tuberculosas²⁴.

El objetivo actual es aumentar la comprensión del tipo de respuestas inmunológicas necesarias para proporcionar una protección sólida contra la infección por MTB o la enfermedad activa, y utilizar esta información para desarrollar de manera eficiente nuevas vacunas de TB seguras y efectivas. Las vacunas candidatas que se están evaluando incluyen²⁴: micobacterias vivas atenuadas (MTBVAC); recombinantes (VPM1002); micobacterias de células enteras muertas (DAR-901, M. vaccae, MIP), extractos de micobacterias (RUTI); vacunas proteicas adyuvantes (M72/AS01E, H56: IC31, ID93 + GLA-SE) y vacunas virales (Ad5Ag85A, ChAdOx185A / MVA85A, TB / FLU-04L). Se han postulado cuatro posibles indicaciones de las vacunas candidatas en adolescentes y adultos: 1) prevención de la enfermedad tuberculosa; 2) prevención de la recaída o reinfección tuberculosa; 3) prevención de la infección por MTB; y 4) como un complemento inmunoterapéutico al tratamiento farmacológico para acortar los regímenes curativos o aumentar la eficacia del tratamiento de cepas resistentes a los fármacos. En los niños, los objetivos principales han sido desarrollar una vacuna que sea más eficaz y / o más segura que BCG que pueda servir como reemplazo de ésta y desarrollar un refuerzo para mejorar

y extender la protección provista por BCG²⁴. Algunas de las vacunas candidatas que se encuentran en ensayos clínicos más avanzados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Vacunas candidatas en ensayos clínicos más avanzados

Vacuna candidata	Características y avances en ensayos clínicos	N° de Registro
VPM 1002 Serum Institute of India Pvt. Ltd	Es una vacuna recombinante BCG (rBCG) que se desarrolla como un reemplazo para la vacuna BCG en lactantes. En VPM1002, se ha agregado un gen de listeriolisina al genoma de BCG y se ha eliminado un gen de ureasa, lo que permite que el rBCG escape del lisosoma de macrófagos, que ocurre en la infección por MTB pero no con BCG ²⁵ . La seguridad y la tolerabilidad de VPM1002 se evaluaron en un ensayo de fase 2 concluido recientemente en lactantes expuestos y no expuestos al VIH. El ensayo de fase 3, que compara la seguridad y eficacia del VPM1002 con BCG comenzó en 2019, y su finalización está prevista para 2021. Aún no hay datos disponibles. VPM1002 también se está desarrollando como una vacuna contra la tuberculosis para adolescentes y adultos. Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2b / 3 para evaluar la eficacia de la vacuna VPM1002 para prevenir la recurrencia de la TB en adultos recientemente tratados y curados de TB activa está en marcha en la India. También se está planificando un estudio de fase 3 para proteger contra la enfermedad de TB entre los contactos domésticos de personas con TB activa	Fase 2 NCT03152903 Fase 3 NCT02391415
MTBVAC Biofabri, S.L	Es la única vacuna atenuada derivada de MTB actualmente en ensayos clínicos. Para crear esta vacuna, se realizaron dos deleciones estables en el genoma de un aislado clínico de MTB: las deleciones del gen <i>phoP</i> , necesarias para controlar la transcripción de genes clave de virulencia de MTB que permiten su supervivencia en las células huésped; y el gen <i>fadD26</i> , requerido para la síntesis de lípidos de la superficie celular que juegan un papel crítico en la patogenicidad de MTB ^{26, 27} . Los experimentos de desafío en ratones demostraron una protección mejorada por MTBVAC en comparación con BCG, con protección asociada con una respuesta mediada por células T a dos antígenos específicos de MTB, CFP10 y ESAT6, presentes en MTBVAC pero ausentes en BCG. El estudio de fase 1a se realizó en adultos no vacunados con BCG en un área no endémica de TB, en fase 1b se realiza en recién nacidos con un brazo de control en adultos y el estudio en fase 2a se está realizando actualmente en recién nacidos no expuestos al VIH. Además del uso en neonatos, se está evaluando el uso de MTBVAC en adolescentes y adultos previamente vacunados con BCG.	Fase 1a NCT02013245 Fase 1b NCT02729571 Fase 2a NCT03536117
M72/AS01E GlaxoSmithKline	Es una vacuna que consiste en una proteína de fusión que expresa dos antígenos MTB inmunogénicos: MTB39A, identificado como un factor de evasión inmune; y MTB32A, orientado a promover una respuesta inmune Th1. Está destinada a la prevención de la TB en adultos y adolescentes. M72 / AS01E ha sido probado para seguridad e inmunogenicidad en 12 estudios completos de fase 1 y fase 2 en adultos y lactantes. En general, se encontró que era segura y bien tolerada en las poblaciones reclutadas, con más reatogenicidad observada en sujetos con enfermedad de TB activa. En el 2018 concluyó un estudio de fase 2b en 3500 adultos VIH negativos, IGRA positivos. El estudio demostró la eficacia de la vacuna contra la TB pulmonar en un 54% (IC 90%: 14% -75%), durante un período de seguimiento de aproximadamente 2 años, los resultados más prometedores hasta ahora vistos en evaluaciones clínicas de nuevas vacunas contra la tuberculosis ²⁸	Fase 2b NCT01755598

¿Qué evidencia existe hasta el momento en relación a BCG y COVID-19?

La vacuna BCG ha adquirido especial interés en esta pandemia de COVID-19, en parte por los efectos inmunomoduladores de la BCG que se venían investigando hace varios años, sumado a la publicación reciente de varios estudios ecológicos que señalan una correlación entre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y las políticas de vacunación

con BCG en los países. Ahora bien, es preciso señalar las diferencias que existen, de acuerdo a estas evidencias, en las hipótesis que se proponen para explicar los posibles efectos de la vacunación con BCG y su impacto en la pandemia; ya que si bien, algunos datos son comprobables, otros requieren de un análisis más minucioso de la evidencia antes de aventurar conclusiones esperanzadoras, sobre todo en este momento de ausencia de una vacuna específica.

Estudios ecológicos en el contexto de la pandemia por COVID-19

A principios de abril de 2020, a poco de declarada la pandemia por COVID-19 se dieron a conocer 9 preimpresiones en medRxiv y 1 en Research Gate que estudian la correlación entre la política de vacunación con BCG en los países y la morbilidad y mortalidad de COVID-19. Siete de los 9 estudios mostraron que los países con políticas universales de vacunación con BCG tenían menos casos y/o muertes por COVID-19^{24-30,32}. Cuatro estudios probaron estos efectos después de ajustar otros factores de confusión^{27, 29-31}. Estos estudios fueron publicados en revistas poco reconocidas en la comunidad científica y previo al proceso de revisión por pares, lo que llevó a diversas críticas²⁹. La mayoría de los trabajos utilizaron datos de acceso libre sobre la pandemia por COVID-19, y a través de un modelo de regresión logarítmica lineal simple evaluaron la asociación del uso de BCG y la mortalidad atribuible a COVID-19 por millón de personas; algunos ajustaron factores de confusión, incluido el estado económico del país (PIB per cápita) y la proporción de ancianos entre la población. Si bien reconocen los posibles sesgos, concluyen que la mortalidad atribuible a COVID-19 entre los países que usan BCG en condiciones de Programa fue menor que en los países que no usan BCG³⁰⁻³⁵. En esa misma fecha una revisión rápida publicada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford³⁶ concluye que existe evidencia de revisión sistemática con riesgo de sesgo bajo a moderado de que la vacuna BCG previene infecciones respiratorias (neumonía e influenza) en niños y ancianos, y que estos efectos no específicos están mediados por la inducción de la memoria inmune innata (inmunidad entrenada), aunque hay una falta de evidencia (o de muy baja calidad) de que la vacuna BCG proteja contra COVID-19. Esto se debe a una serie de limitaciones en algunos estudios, que incluyen: (1) no considerar que diferentes países tienen diferentes comienzos en la pandemia, por lo que es imprudente llegar a conclusiones apresuradas, mientras que todavía estaban en medio de la pandemia, donde los casos/muertes por COVID-19 aún pueden aumentar con el tiempo en algunos países que usan BCG; (2) no ajustar por factores de confusión importantes, como el índice de realización de test diagnósticos; y (3) las limitaciones metodológicas de los estudios ecológicos. Además, los trabajos no revisados por pares están sujetos a errores metodológicos y una interpretación inexacta de los resultados del estudio. Finalmente, y lo más importante, se debe obtener evidencia sólida para estudios de prevención en una pandemia con ECA prospectivos, en lugar de estudios retrospectivos. Por todo esto, es que debe tenerse precaución al interpretar la relación entre las políticas de vacunación con BCG y la morbilidad y mortalidad por COVID-19³⁶.

Ante la publicación de estos estudios ecológicos, el 12 de abril del 2020, la OMS saca una declaración al respecto donde refiere que no hay evidencia de que la vacuna BCG proteja a las personas contra la infección contra COVID-19³⁷. Describe una revisión propia sobre el tema donde analiza tres preimpresiones (manuscritos publicados en línea antes de la revisión por pares) y concluye que dichos estudios ecológicos son propensos a un sesgo significativo dado por muchos factores de confusión, incluidas las diferencias en la demografía nacional y la carga de enfermedad, las tasas de test para las infecciones por el virus SARS-CoV-2 y la etapa de la pandemia en cada país. La revisión también encontró 2 ensayos clínicos registrados para evaluar el efecto de la vacuna BCG en personal de salud. Finalmente, concluye que la vacuna BCG previene las formas graves de tuberculosis en los niños y la desviación de los suministros locales puede provocar que los recién nacidos no se vacunen, lo que resultaría en un aumento de la enfermedad y la muerte por tuberculosis. En ausencia de evidencia, la OMS no recomienda la vacuna BCG para prevención de COVID-19 y continúa recomendando la vacunación neonatal con BCG en países o entornos con alta incidencia de tuberculosis³⁷

Posterior a esta declaración de la OMS, en junio, se publican dos estudios epidemiológicos^{38, 39} que reconocen que el efecto de la vacuna BCG sobre la mortalidad por COVID-19 están influenciadas por las diferencias sociales, económicas y demográficas entre los países y después de mitigar múltiples factores de confusión, observaron una fuerte correlación entre la vacunación con BCG y la mortalidad por COVID19 en diferentes países europeos socialmente similares, indicando que cada aumento del 10% en la cobertura de BCG se asoció con una reducción del 10,4% en la mortalidad por COVID-19. Los resultados no confirman la hipótesis nula de que no hay asociación entre la vacuna BCG y la mortalidad por COVID-19, y sugieren que BCG podría tener un efecto protector. Sin embargo, los análisis están restringidos a señales de gran escala y deben considerarse con precaución. Se requieren ensayos clínicos de vacunación con BCG para corroborar los patrones detectados aquí y para establecer la causalidad entre la vacunación con BCG y la protección contra COVID 19 grave.

Efectos no específicos de la BCG - Concepto de inmunidad “entrenada”

La base del posible uso de la vacuna BCG contra COVID-19 radica en sus efectos no específicos sobre el sistema inmune⁴⁰. Múltiples estudios en humanos y ratones sugieren que la administración de BCG confiere un efecto protector no específico contra las infecciones virales⁴¹. Algunos estudios clínicos, incluidos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), mostraron una reducción de hasta el 50% de la mortalidad por infecciones respiratorias y sepsis en recién nacidos y lactantes, inducida por BCG⁴²⁻⁴⁵ y un estudio en adolescentes también informó una reducción del 70% de las infecciones del tracto respiratorio por la vacuna BCG⁴⁶. La evidencia actual sobre la vacuna BCG y la prevención de infecciones respiratorias agudas es de alta calidad, ya que está respaldada por los resultados de 2 revisiones sistemáticas (una que incluye un metaanálisis) y 4 ECA, que proporcionan un alto nivel de evidencia para los estudios de prevención³⁶

Estos efectos de la BCG están mediados principalmente por la potenciación de la respuesta inmune innata a través de mecanismos epigenéticos^{47, 48}. Esta respuesta mejorada se conoce como "inmunidad entrenada" y es muy característica de BCG, aunque no exclusiva. Los mecanismos de las protecciones cruzadas mediadas por BCG pueden incluir respuestas Th1 y Th17 mejoradas a antígenos heterólogos y la inducción de memoria no específica o "inmunidad entrenada" en células inmunes innatas capaces de producir citocinas inflamatorias cuando se ven afectadas secundariamente por una infección viral⁴⁹.

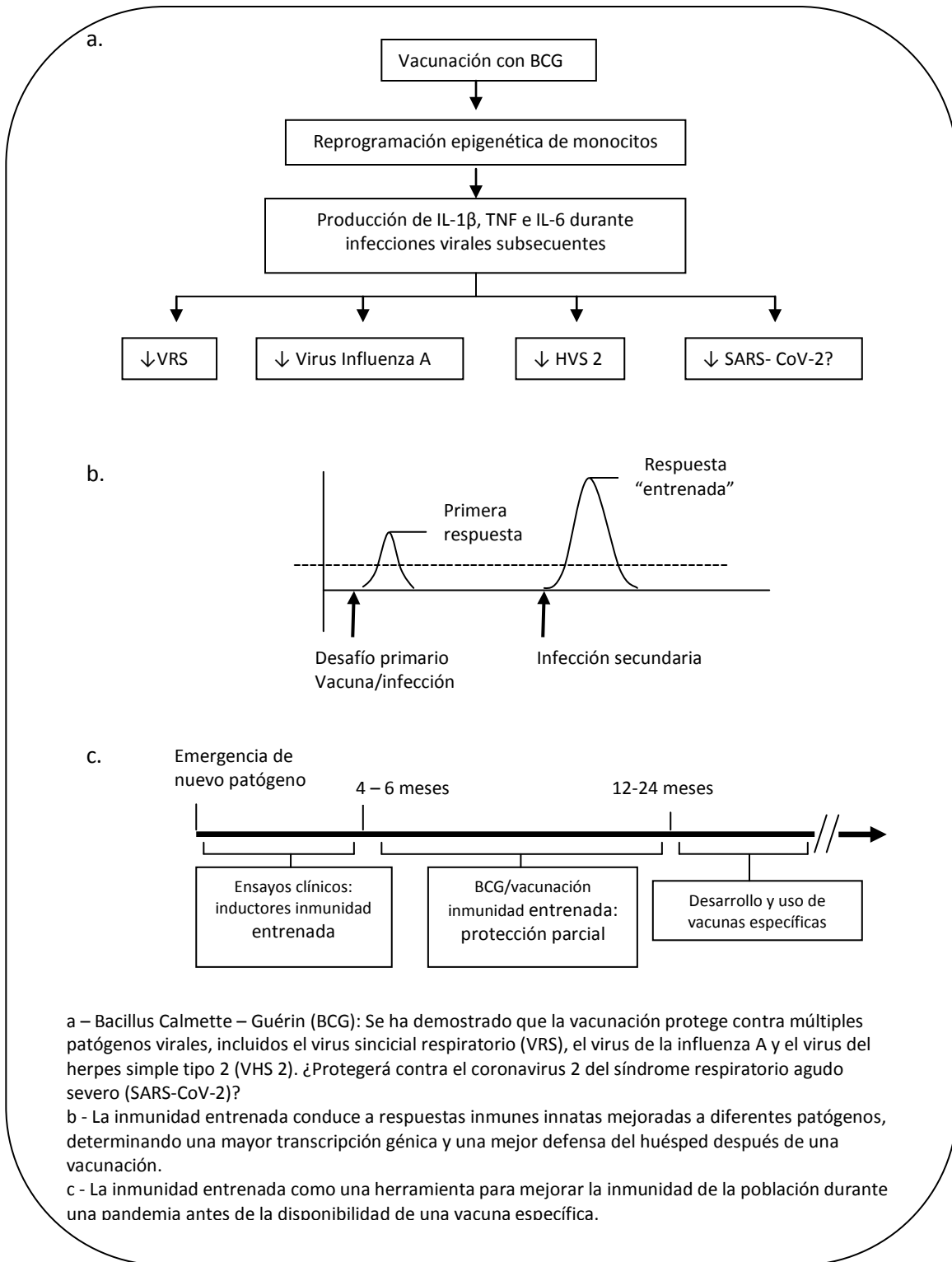
Esta inmunidad entrenada también ofrece protección contra una variedad de patógenos como Salmonella, Shigella, malaria, virus respiratorios (Virus Respiratorio Sincicial – VRS -, Influenza A), etc^{47, 48} y constituye la base de su uso en cáncer de vejiga, melanoma, etc. Sin embargo, este efecto no específico es de corta duración y disminuye poco después de que el estímulo primario de BCG se elimina del cuerpo⁴⁹. Aunque algunos estudios observacionales sugieren que este efecto de la BCG puede durar hasta la edad adulta, la evidencia general sigue siendo inadecuada y de baja calidad, por lo tanto no podemos determinar las implicaciones en la práctica y la política⁵⁰.

Se podría prever el uso de inmunidad entrenada como una herramienta importante contra los patógenos emergentes. La BCG (u otros estímulos que inducen inmunidad entrenada) podrían probarse rápidamente y eventualmente usarse al comienzo de una pandemia, uniendo el período de 1 a 2 años hasta que se pueda desarrollar una vacuna específica⁵¹.

Un aspecto importante a dilucidar es que la vacuna no empeore la enfermedad COVID-19. Como hemos visto existiría un aumento de la respuesta inmune innata por BCG y teniendo en cuenta el hecho de que una respuesta de citocinas exagerada se ha asociado con complicaciones en pacientes con COVID-19 hace imperioso evaluar el potencial riesgo que esta conllevaría⁵². Las hipótesis que se manejan en relación al beneficio de la BCG serían que en individuos sanos vacunados con BCG, los mecanismos antimicrobianos innatos serían potenciados por una inmunidad entrenada, y es más probable que esto conduzca a una inhibición de la replicación viral, una disminución de las cargas virales y, por consiguiente, una menor inflamación y síntomas. Esta hipótesis está respaldada por la disminución de la viremia observada después de la vacunación contra la fiebre amarilla en individuos que fueron vacunados previamente con BCG⁵³. Por el contrario, una respuesta antiviral inicial defectuosa en algunas personas con alto riesgo (por ejemplo, personas mayores) puede provocar altas cargas virales, la estimulación de una inflamación sistémica ineficiente y una enfermedad grave. Romper el ciclo de la inflamación sistémica podría tener efectos beneficiosos en estos pacientes.

La Figura 1 resume el efecto de la vacunación con BCG en infecciones virales, la respuesta inmune entrenada y el papel de la BCG en la pandemia de COVID-19

Figura 1. Inmunidad entrenada. Papel de la BCG en la pandemia de COVID-19



Ensayos clínicos

Debido a las importantes limitaciones que se analizaron anteriormente (estudios ecológicos), así como a las incertidumbres aún existentes (efecto de la inmunidad entrenada en SARS-CoV-2), se necesitan ensayos controlados aleatorios para proporcionar pruebas de la más alta calidad para demostrar o refutar la hipótesis de que la vacuna BCG puede proteger contra COVID-19. Dada la situación actual de la pandemia de SARS-CoV-2, los ensayos deben diseñarse y comenzarse como estudios pragmáticos con *outcomes* primarios factibles que puedan realizarse rápidamente y que puedan proporcionar resultados en un período corto. Es razonable proponer que estos se inicien por primera vez en poblaciones con alto riesgo de infección o con alto riesgo de mortalidad, como el personal del hospital que trabaja en contacto cercano con pacientes con COVID-19 o personas mayores, respectivamente.

Al 30 de julio de 2020 se identificaron 20 ensayos clínicos registrados en diferentes agencias reguladoras relacionados con la vacuna BCG y COVID-19; 5 de los cuales están registrados en más de una agencia. De los 20 ensayos: 8 se registraron en Estados Unidos (*clinicaltrials.gov*), 5 en Europa (*clinicaltrialsregister.eu*), 4 en India (*ctri.nic.in*), 1 en Australia/Nueva Zelanda (*anzctr.org.au*), 1 en Irán (*en.irct.ir*) y 1 en Países Bajos (*trialregister.nl*). De los 15 ensayos clínicos originales, 11 son en personal de salud, 1 en población adulta y 1 en adultos mayores; en 11 se utiliza BCG comparado con placebo; 1 utiliza una nueva vacuna candidata (VPM1002) y 1 utiliza BCG asociado a otra vacuna; 2 ensayos clínicos son sobre su uso terapéutico (Fase 2 y fase 4) mientras que 13 son sobre el uso preventivo de la BCG (fase 3). Algunos de estos ensayos clínicos se resumen en la Tabla 2

Tabla 2. Ensayos clínicos registrados sobre vacuna BCG y COVID-19

Estudio Registro	Participantes País	Diseño estudio	Outcomes primario	Outcomes secundario
NCT04384549	Personal de salud 1120 participantes FRANCIA	ECA, multicéntrico, en fase 3, con 2 brazos: vacunado con BCG y placebo (NaClO, 9%). Seguimiento 6 meses. Estimación de finalización: febrero de 2021	Incidencia de COVID-19 (sintomático, confirmado por: PCR, imagenología compatible y/o seroconversión).	Forma grave de COVID-19 (Hospitalización en UCI o muerte); incidencia de infección asintomática (seroconversión); incidencia de IRA por cualquier causa; eventos adversos locales y generales; cambios marcadores de inmunidad innata después de la infección por SARS-CoV-2.
BRACE NCT04327206	Personal de salud 10078 participantes AUSTRALIA	ECA multicéntrico, de fase 3, de dos grupos: vacuna BCG y placebo (NaCl 0.9%). Seguimiento 12 meses. Estimación de finalización: oct/2020 datos preliminares, estudio completo mar/2022	incidencia de COVID-19 (sintomático confirmado por PCR o serología), incidencia de enfermedad grave (hospitalización, muerte o enfermedad grave no hospitalizada – incapacidad de trabajar durante 3 días)	Contiene 30 ítems (morbilidad, infección asintomática, absentismo laboral, eventos adversos, etc.)

BCG-PLUS 2020-002456-21	Adultos 18 a 64 años 100 participantes PAISES BAJOS	ECA. 5 brazos: BCG solo, BCG + bifosfonato, BCG + MMR, MMR sola, placebo. Hipótesis – suplementación oral con bisfosfonato o la vacuna MMR pueden usarse como potenciadores inmunes cuando se administran simultáneamente con BCG. Duración estudio: 1 mes	Inducción de inmunidad entrenada, medida por el cambio (28 días después del tratamiento en relación con el valor basal) en la producción de citocinas por monocitos de sangre periférica tras la estimulación con antígenos no relacionados	Cambios epigenéticos y metabólicos en monocitos entre los grupos de tratamiento mencionados anteriormente
BATLLE NCT04369794	1000 participantes BRASIL	ECA multicéntrico con colaboración de diseño internacional. Estudio de fase 4 (uso terapéutico), cuádruple enmascaramiento compara BCG con placebo (NaCl 0.9%). Estimación fin: jun/2021	Evolución clínica de COVID-19 (leve, moderado y severo). Eliminación de SARS-CoV-2 (Detección de virus por PCR). Tasa de seroconversión y titulación (anti SARS-CoV-2 IgA, IgM e IgG)	Eventos adversos local y sistémicos
Vacuna BCG contra COVID-19 CTRI/2020/06 /025854	Adultos de 60 a 95 años 1450 vacunados 725 controles no vacunados INDIA	Estudio clínico controlado no aleatorizado en adultos mayores. Seguimiento por 6 meses. Estimación fin estudio: jun/2021	Enfermedad severa y muerte por COVID-19	Ingreso hospitalario y UCI, Ingreso por otras IRA febriles Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, títulos de IgM, IgG e IgA y biomarcadores generados por la vacuna BCG en un subconjunto de individuos
NCT04350931	Trabajadores de la salud (hospital, emergencia, UCI) 900 participantes (2:1) EGIPTO	ECA de fase 3, de 2 brazos (BCG vs placebo – NaCl 0.9%). Seguimiento: 6 meses. Estimación fin del estudio: dic/2020	Infección confirmada por COVID-19	Absentismo laboral (no planificado) por cualquier motivo. Absentismo (no planificado) debido a infección documentada por COVID-19. Ingreso hospitalario, ingreso en UCI y mortalidad.
NCT04373291	Trabajadores de salud 1500 participantes (1:1) DINAMARCA	ECA multicéntrico, controlado con placebo (NaCl 0.9%). Fase 3. Seguimiento: 9 meses. Fin de estudio: ene 2021	Absentismo laboral (no planificado) por cualquier causa	Infección documentada por SARS-CoV-2. Ingreso hospitalario por cualquier causa. Absentismo laboral por COVID-19. Incidencia de síntomas respiratorios. Muerte por cualquier causa y por COVID-19.
2020-001783-28	Trabajadores de la salud Adultos de 18 a 64 años (950) y mayores de 65 años (50) HUNGRIA	ECA multicéntrico. 2 brazos (BCG vs placebo NaCl 0.9%). Seguimiento por 6 meses	Absentismo no planificado por infección documentada por COVID-19	Admisión hospitalaria y a UCI por cualquier causa y por COVID-19. Síntomas respiratorios y diarrea. Muerte por cualquier causa y por COVID-19
NCT04461379	Personal de salud: 908 (1:1) MEXICO	ECA doble ciego controlado con placebo (NaCl 0.9%). Estudio de Fase 3. Finalización estimada: ene 2021	Enfermedad demostrada por COVID-19. Hospitalización, ingreso a UCI. Mortalidad	Eventos adversos. Complicaciones de COVID-19. Costos asociados a hospitalización. Score clínico predictivo de mortalidad

CTRI/2020/05/ 02513	Pacientes con COVID-19 entre 20 y 50 años 60 participantes en cada brazo INDIA	Ensayo clínico controlado y activo, no randomizado de fase 2 para evaluar el potencial terapéutico de la BCG. 2 brazos: BCG vs placebo (NaCl 0.9%) administrado a pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 asociado a cuidados standards. Estimación de duración: 3 meses	Duración total de la hospitalización con síntomas de COVID-19, como dificultad respiratoria febril. Disminución del título viral. Duración de los síntomas de COVID-19	Eventos adversos. Ingreso a UCI y tiempo de hospitalización, uso y duración de AVM. Mortalidad. Costos de hospitalización. Cambios en niveles de IgM a IgG a los 0, 7 y 15 días post BCG. Cambio en citocinas Th1 y Th2.
------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En Uruguay, ya está planificado y autorizado por el comité de ética un ECA en personal de salud hospitalario que está en contacto con pacientes con COVID-19. Se utilizará BCG comparado con placebo en 2 brazos de 1000 participantes cada uno. Está comenzando el reclutamiento. Este ECA, junto con los otros que se están realizando, contribuirá a dilucidar algunos de estos aspectos en relación al potencial beneficio de revacunar con BCG a personas de riesgo.

Comentarios finales

Si bien es muy interesante la asociación epidemiológica entre BCG y COVID-19, no prueba una relación causal a menos que se demuestre en ensayos clínicos bien diseñados.

Los efectos no específicos de la vacuna BCG no han sido bien estudiados en seres humanos y su relevancia clínica es aún desconocida, sobre todo en la infección por SARS-CoV-2⁵⁴. Si bien existen estudios que demuestran el beneficio de BCG y distintas infecciones, principalmente en modelos animales, no han sido concluyentes en seres humanos, por lo que no se pueden extrapolar para SARS-CoV-2. Por lo tanto, en ausencia de esta evidencia, no se puede recomendar la vacuna BCG para la prevención de COVID-19. Los resultados de los ECA en curso aportarán información de relevancia y quizás aclaren un poco más si existe un beneficio real.

Mientras tanto, debemos continuar vacunando con BCG a los recién nacidos o lactantes para prevenir las formas graves de TB, ya que continúa siendo la enfermedad infecciosa con mayor mortalidad. Desde la mirada específica del PNT de la CHLA-EP consideramos de gran significancia la evidencia que va surgiendo sobre vacunas, BCG y COVID en relación a enriquecer los conocimientos científicos desde la perspectiva inmunológica y la prevención de enfermedades. Es preciso asegurar el stock de vacunas disponibles en la actualidad para este objetivo (que hasta el momento no ha sido un problema en Uruguay) y continuar las investigaciones, tanto en relación a la mejora de vacunas destinadas a prevenir la tuberculosis, así como para evidenciar el potencial beneficio del uso de la BCG en pandemias hasta lograr el desarrollo de vacunas específicas.

Agradecimiento:

A la Q.F. Marina Monteiro, Directora del Laboratorio A. Calmette y la Dra. Mariela Contrera, Sub Directora del PNT, por sus aportes.

Montevideo, 19 de agosto de 2020.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Report tuberculosis 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/tb19_Exec_Sum_12Nov2019.pdf?ua=1
2. Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.
3. WHO. The End TB Strategy. 2015 Available at: <http://www.who.int/tb/strategy/endtbt/>
4. WHO. Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID19-March 2020 (WHO, 2020). <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
5. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. www.chlaep.org.uy
6. Yamamoto S, Yamamoto T. Historical review of BCG vaccine in Japan. *Japanese Journal of Infectious Disease*, 2007, 60:331–33
7. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series No. 979, Annex 3, 2013 https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1
8. Colditz GA et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:698–702.
9. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2007. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:252–259.
10. WHO. V3P database (Data 2017). Available at http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/
11. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):470-480. doi:10.1093/cid/cit790
12. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne J, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17(37)
13. Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006;367(9517):1173–1180. 47
14. Roy A et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349(aug04_5):g4643.
15. Dockrell HM, Smith SG: What Have We Learnt about BCG Vaccination in the Last 20 Years? *Front Immunol.* 2017; 8: 1134
16. Nguipdop-Djomo P et al. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:219–226.
17. Mangtani P et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population – based case-control study. *Int J Epidemiol*, 31 August 2017.
18. Barreto ML et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC clusterrandomised trial. *Vaccine.* 2011;29(31):4875–4877.
19. Tala-Heikkilä MM et al. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(4 Pt 1):1324– 1327
20. Lotte A et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 1988;63(2):47–59

21. Tu H-AT et al. A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(3):303–317.
22. WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1
23. WHO. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf;jsessionid=10010FF28900AC37C6671158AB0BF79C?sequence=1>
24. Schragger LK, Harris RC, Vekemans J. Research and development of new tuberculosis vaccines: a review. *F1000Res*. 2018;7:1732. Published 2018 Nov 1. doi:10.12688/f1000research.16521.2
25. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, et al.: The Recombinant Bacille Calmette-Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Front Immunol*. 2017; 8: 1147.
26. Arbues A, Aguilo JI, Gonzalo-Asensio J, et al.: Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated M. tuberculosis based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013; 31(42): 4867–73.
27. Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Martin C, et al.: MTBVAC: Attenuating the Human Pathogen of Tuberculosis (TB) Toward a Promising Vaccine against the TB Epidemic. *Front Immunol*. 2017; 8: 1803.
28. Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, et al.: Phase 2b Controlled Trial of M72/ AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(17): 1621-1634.
29. Singh S. BCG vaccine may not reduce COVID-19 mortality rates. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20062232>
30. Shet A et al. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>
31. Hensel J, McGrail D, and McAndrews K, et al. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. [preprint]. *medRxiv*04.08.20056051.
32. Berg M, Yu Q, Salvador C, et al. Mandated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. [preprint]. *medRxiv*04.05.20054163.
33. Kirov S. Association Between BCG Policy is Significantly Confounded by Age and is Unlikely to Alter Infection or Mortality Rates. [preprint]. *medRxiv* 04.06.20055616.
34. Dayal D and Gupta S. Connecting BCG Vaccination and COVID-19: Additional Data. [preprint]. *medRxiv*04.07.20053272.
35. Szigeti R, Kellermayer D, and Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. [preprint]. *medRxiv*04.09.20056903.
36. Soliman R, Brassey J, Plüddemann A, Heneghan C. Does BCG vaccination protect against acute respiratory infections and COVID-19? A rapid review of current Evidence.
37. World Health Organization. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19: Scientific brief April 12, 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/BCGvaccination/2020.1
38. Sharma et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death and Disease* (2020) 11:516
39. Escobar et al. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: | www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2008410117
40. SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. World Health Organization; 2017. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf.
41. Moorlag S, Arts R, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1473-8.
42. Aaby, P. et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low- birth- weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J. Infect. Dis*. 204, 245–252 (2011).
43. Stensballe, L. G. et al. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study. *Vaccine* 23, 1251–1257 (2005).

44. Higgins JPT. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016; 355: i5170.
45. SAGE meeting of April 2014: Background documents. Session: Non-specific effects of vaccines on mortality in children under 5 years of age. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_NSE_Backgroundpaper_final.pdf?ua=1
46. Nemes, E. et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N. Engl. J. Med.* 379,138–149 (2018).
47. Young FY. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ*. 2016;355:i5434.
48. Kandasamy R. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016; 355:i5225
49. Arts R, Moorlag S, 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 Microbe*. 2018;23:89-100.e5.
50. Pollard A, Finn A, and Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. *Dis. Child*. 2017 102(11).
51. O’Neill L, Netea M. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?. *Nat Rev Immunol* 20, 335–337 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>
52. Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020395, 1033–1034.
53. Gursel, M. &Gursel, I. Is global BCG vaccination- induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy*, April 27 (2020). <https://doi.org/10.1111/all.14345>
54. World Health Organization. BacilleCalmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. Available from: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacilli-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacilli-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)