

¿BCG versus COVID-19?

Los países con incidencia anual de tuberculosis (TB) < 10/100 000, son considerados de “baja carga” o baja incidencia. En esos países si antes se vacunaba con BCG a recién nacidos e infantes, ahora solo se recomienda vacunar a niños de grupos con alto riesgo de enfermar, debido al elevado número de vacunaciones necesarias para prevenir un caso de TB, cuando es tan baja la incidencia¹. En los países con incidencia mediana (25-50 casos/100 000) o alta (> 50/100 000), la vacunación BCG al recién nacido forma parte de los programas de control de la TB. El razonamiento lógico es que, al llegar antes que el bacilo virulento, el bacilo atenuado (BCG) protege de la TB primaria, de sus formas meníngeas y miliarias, que son causa de alta mortalidad o de secuelas graves. La protección brindada por la vacuna BCG contra la meningitis TB y otras formas graves de la TB primaria, demostró ser en la Argentina del 98% (70-100)^{2,3}. Para alcanzar esa eficacia, la cobertura de vacunación debe superar el 80%. En nuestro país en 2018, con una incidencia de 27/100 000 habitantes, ésta alcanzaba al 93%⁴.

La duración estimada de la protección por la BCG aplicada a recién nacidos o infantes, es de unos 10 años, y se extendería hasta 15-20 años, cuando se aplica en edad escolar⁵.

Hay en curso investigaciones para desarrollar una vacuna más eficaz que la actual BCG, que pueda prevenir las formas secundarias de la TB (como la TB pulmonar del adulto), que agregue inmunidad a los sujetos ya infectados, que tienen cierta resistencia adquirida por su primoinfección y que alcance una relación costo-eficacia mejor que la BCG. Sin embargo, aunque hay varias vacunas candidatas, ninguna cumple, hasta ahora, todas estas condiciones⁶.

Ya hace tiempo se observó que la vacunación BCG también ejerce protección no específica contra lepra, leishmaniasis, malaria y otras enfermedades infecciosas con mecanismos de inmunidad celular, como así también contra ciertas formas de cáncer⁷⁻⁹.

¿Podrá entonces la vacuna BCG prevenir o atenuar la enfermedad causada por coronavirus, incluida COVID-19? ¿Cuánta fortaleza tiene la asociación “más BCG menos COVID-19”?

Investigadores del *New York Institute of Technology* proponen que las diferencias nacionales en el impacto de la epidemia del COVID-19 se explicarían, parcialmente, por las diferentes políticas de vacunación BCG¹⁰. El análisis ecológico encontró una asociación entre las tasas de mortalidad por COVID-19 y las políticas de vacunación BCG en países de ingresos medios y altos. Según este análisis, la correlación entre el comienzo de la vacunación universal con BCG y la protección contra COVID-19 sugiere que esta vacuna podría conferir protección duradera contra la cepa actual de coronavirus. El artículo ha sido criticado¹¹. Señalamos aquí algunas de las inexactitudes que contiene.

En el Resumen dice que la vacunación BCG brindaría amplia protección contra infecciones respiratorias. Esto nunca ha sido demostrado. Más adelante se afirma que países como Irán, que iniciaron la vacunación BCG tardíamente (1984), tienen alta mortalidad por COVID-19, lo que sería consistente con la idea de que BCG protege a la población de mayor edad que haya recibido BCG.

Pero, como la protección conferida por BCG solo alcanza unos 15 años, esa población no estaría protegida por BCG, aun de haber sido vacunada en su infancia. Además, la cobertura de vacunación > 80%, necesaria para alcanzar el efecto de rebaño, fue alcanzada por Irán en 1987, China también mantiene una cobertura estable > 80% desde 1987, *mientras que India, prototipo del efecto protector inespecífico de BCG, ¡solo alcanzó una cobertura de 80% en 2004!*.

En América Latina los países de la región han alcanzado coberturas de vacunación BCG a menores de un año, del 80% o mayores. Chile, Argentina y Ecuador mantienen coberturas > 90% desde 1985 o aún antes, y Brasil desde 1992⁴. *Sin embargo, la situación con respecto al COVID-19 es variable en estos países.*

El artículo sugiere que la vacunación BCG también conferiría cierta protección específica contra COVID-19^{10, 11}.

Si bien no está probado que la BCG confiera inmunidad específica contra COVID-19, la vacunación BCG de la población mayor de 60 años, considerada de mayor riesgo, en especial en situaciones de baja incidencia de TB, podría ser atendible. Las personas de esas edades, si no han tenido primoinfección y/o enfermedad TB, no han desarrollado inmunidad anti TB, que a su vez incluye un componente no específico: la "inmunidad entrenada" (*trained immunity*), tal vez útil contra los coronavirus, entre ellos el COVID-19.

Pero debemos recordar que un efecto secundario benéfico no buscado puede ocurrir con otras vacunas, no solo con BCG y, además, que la BCG no es un sustituto protector de la vacuna específica.

En Novedades, abril 7, 2020, se comentan otras publicaciones que asocian vacunación BCG y menor mortalidad por COVID-19 en gran parte del mundo¹²⁻¹⁴. Y se concluye así: Por el momento, estas asociaciones respaldan la idea de que la vacuna BCG puede proporcionar protección contra el SARS-CoV-2, lo que, junto con su seguridad comprobada, fomenta la consideración de estudios epidemiológicos más detallados, ensayos clínicos a mayor escala sobre la eficacia de esta vacuna en COVID-19. Estos estudios pueden aportar datos para la reformulación de políticas sanitarias.

Proyectos de ese tipo, aplicados a población anciana y a trabajadores de la salud, están en su etapa inicial en Australia y en un proyecto conjunto Alemania-India, donde la vacuna denominada VPM1002, desarrollada en *Max Planck Institute for Infection Biology* y producida en gran escala en *Serum Institute* de India, será ensayada en su probable protección contra TB y contra COVID-19¹⁵⁻¹⁷. Se vacunará en especial a población mayor y a trabajadores de la salud. Esto podría ser útil hasta tanto se desarrolle una vacuna activa específica contra SARS-CoV-2.

Algunas cuestiones merecen ser destacadas:

En países con baja incidencia TB (<10/100 000), en los que no hay vacunación BCG, (y dentro de ellos en áreas de bajo riesgo), gran parte, si no todo el personal de salud no tiene primoinfección TB, por lo tanto, aplicar la vacuna BCG puede contribuir a aumentar la inmunidad natural frente al COVID-19 y a otros patógenos por el efecto de *trained immunity* en ese grupo de alto riesgo. Se debe tener en cuenta que ese refuerzo inmunitario después de la vacunación demora unas 3 semanas.

En ancianos, la inmunidad es menor por senescencia y BCG puede contribuir a reforzarla, independientemente de la incidencia de TB. Aun en países con baja incidencia de TB, esta infección es más común en edades mayores, y una proporción de esta población puede haber estado enferma de TB en su edad adulta o más recientemente, y mantener su inmunidad natural (memoria) aún activa, aunque variable por la senescencia. En esa población ya infectada, la BCG determinará un nódulo temprano (respuesta tuberculínica), eventualmente de lenta resolución, y las consiguientes dudas en los responsables de salud, sobre si administrar o no tratamiento anti TB.

En conclusión, en los países de América Latina la vacunación BCG al recién nacido y a menores de un año debe mantenerse y fortalecerse. La vacunación BCG para proteger al personal de salud y a an-

cianos frente al COVID-19, podría considerarse aunque con cautela, debido a la posible primoinfección ya existente en una proporción de ellos

Pero la estrategia actual, en esta difícil etapa que atravesamos, basada en el aislamiento social y otras medidas de protección a los grupos de mayor riesgo, es la fundamental, por lo menos hasta que se desarrolle una vacuna anti SARS-CoV-2 y un tratamiento específico efectivo para COVID-19.

Isabel N. Kantor

e-mail: isabel.kantor1@gmail.com

1. Faust L, Schreiber Y, Bocking N. A systematic review of BCG vaccination policies among high-risk groups in low TB-burden countries: implications for vaccination strategy in Canadian indigenous communities. *BMC Public Health* 2019; 19:1504. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7868-9>.
2. Miceli I, de Kantor IN, Colaiácovo D, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 629-34.
3. Kantor IN. BCG, nuevas vacunas y la eliminación de la tuberculosis. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 71-3.
4. WHO-UNICEF estimates of BCG coverage, updated 15 July 2019. En: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragebcg.html; consultado abril 2020.
5. Mangtani P, Nguipdop-Djomo P, Keogh RH, et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK. *Health Technol Assess* 2017; 21: 1-54.
6. WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccines. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273089/WHO-IVB-18.06-eng.pdf?ua=1>; consultado abril 2020.
7. Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Gámez-González LB, González-Saldaña N, Sorensen RU. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccin Immunother* 2020 Jan 29:1-10. doi: 10.1080/21645515.2019.1706930. [Epub ahead of print].
8. Jordan B, Meeks JJ. T1 Bladder Cancer: Current considerations for diagnosis and management. *Nat Rev Urol* 2019, 16, 23-34.
9. Dos Santos, Silva MVT, Ribeiro-Dias F, Joosten LAB. Non-specific effects of BCG in protozoal infections: Tegumentary leishmaniasis and malaria. *Clin Microbiol Infect* 2019, 25: 1479-83.
10. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazude GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. En: medrxiv. org. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.
11. MacLean E. Universal BCG vaccination and protection against COVID-19: critique of an ecological study. *Journal Club, Coronavirus: Past, present and future*; Apr 1, 2020. En: <https://naturemicrobiologycommunity.nature.com/users/36050-emily-maclean/posts/64892-universal-bcg-vaccination-and-protection-against-covid-19-critique-of-an-ecological-study#comment-15383>; consultado abril 2020.
12. De Vito E. Morbilidad y mortalidad por COVID-19 y su relación con la vacunación BCG. En: <https://www.medicinabuenosaires.com/morbilidad-y-mortalidad-por-covid-19-y-su-relacion-con-la-vacunacion-bcg/>; consultado abril 2020.
13. Sala G, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. En: medRxiv 2020.03.30.20048165; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165>.
14. Shet A, Ray D, Malavige N, Santosham M, Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. En: medRxiv 2020.04.01.20049478; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>.
15. BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19 in Australian healthcare workers following Coronavirus Exposure (BRACE) Trial. En: <https://www.mcri.edu.au/BRACE>; consultado abril 2020.
16. Australia's trialing a TB vaccine against COVID-19, and Health Workers get it first. En: <https://www.sciencealert.com/australia-is-trialling-a-tb-vaccine-for-coronavirus-and-health-workers-get-it-first>; consultado abril 2020.
17. Vacuna contra la tuberculosis se debe utilizar contra coronavirus. En: <https://www.berliner-zeitung.de/gesundheits-oekologie/tuberkulose-impfstoff-soll-gegen-corona-eingesetzt-werden-li.79094>; consultado abril 2020.