

## Vacunación BCG: ¿tiene un impacto en la pandemia de COVID-19?

Los datos disponibles sobre COVID-19 han revelado que la incidencia y la mortalidad de la enfermedad varían entre los países. La variabilidad podría deberse a una variedad de factores, tales como el origen étnico, los hábitos alimenticios, el clima, las actividades sociales, las diferencias genéticas y las estructuras de gobierno. Un factor potencial que podría desempeñar un papel central, tanto en la susceptibilidad a la infección como en su gravedad, es la **vacunación contra la tuberculosis (Bacillus Calmette – Guerin, BCG)**.

### Vacunación BCG y COVID-19

La cepa de *Mycobacterium bovis* BCG se desarrolló en 1921 en el Instituto Pasteur a través de la atenuación mediante pasajes seriados de una cepa de *M. bovis*, aislada de una vaca con mastitis tuberculosa. Actualmente, alrededor de 100 millones de niños se vacunan cada año en todo el mundo. Sin embargo, la vacuna exhibe poca eficacia contra la tuberculosis pulmonar adulta y, por lo tanto, varios países han descontinuado la inmunización con BCG. Posteriormente se demostró que BCG exhibe efectos protectores contra la lepra, la úlcera de buruli y otras enfermedades, incluidas aquellas no asociadas con micobacterias. BCG es un potente inmunomodulador, empleándose inclusive para el tratamiento de cánceres como el de la vejiga.<sup>2</sup>

Para investigar el impacto de la vacuna BCG en la propagación de COVID-19, Sharma, A. y colaboradores publicaron el 08 de julio del 2020 en la revista The Nature<sup>1</sup> un análisis de los datos de la enfermedad y la vacunación. Clasificaron los países en tres grupos siguiendo los datos obtenidos de BCG Atlas ("The BCG World Atlas" <http://www.bcgatlas.org/index.php>):

- i. Países que **nunca adoptaron un programa nacional de vacunación con BCG**
- ii. Países que **tenían un programa** de vacunación masiva con BCG pero **lo descontinuaron**
- iii. Países con una **política nacional activa de vacunación con BCG**.

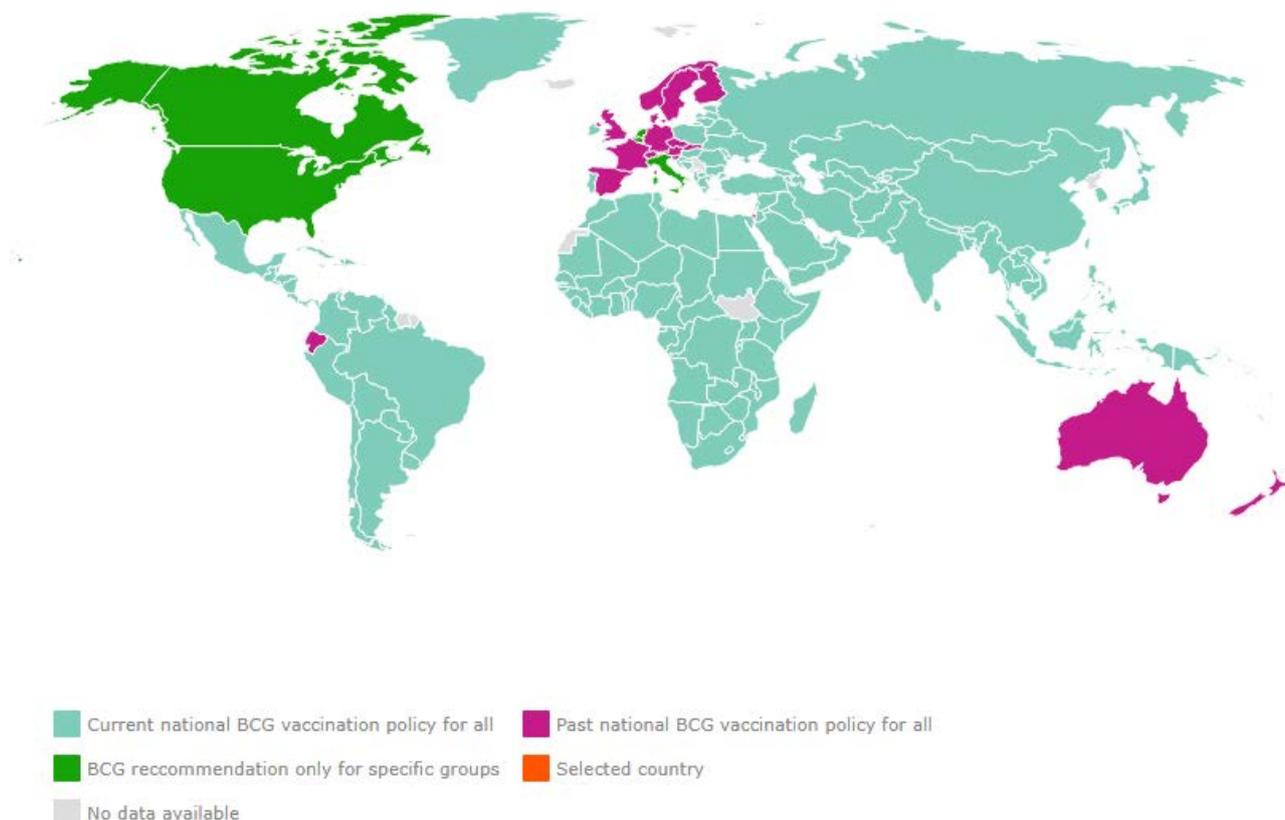


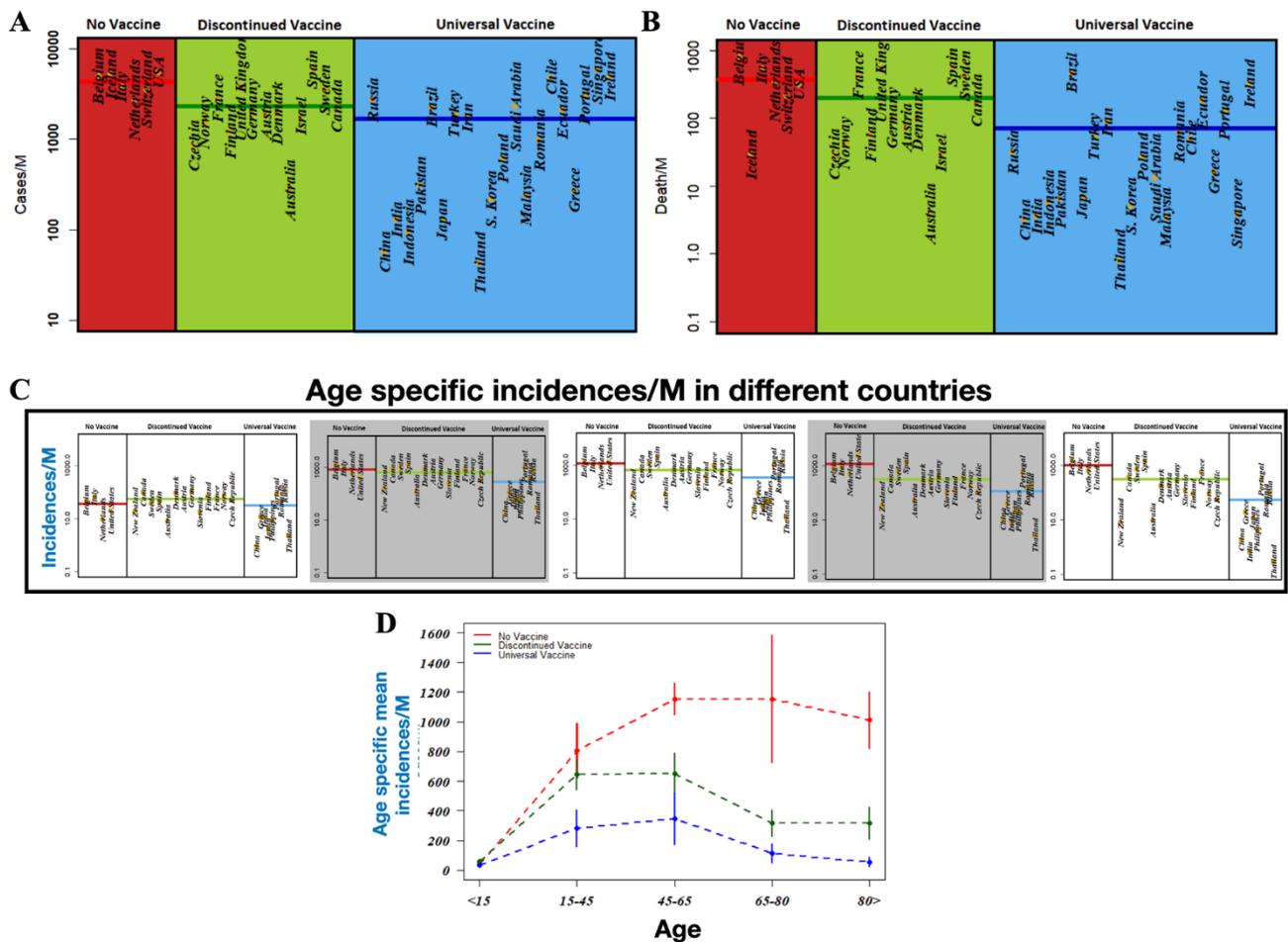
Figura extraída de <http://www.bcgatlas.org/index.php>

Luego, obtuvieron los datos de incidencia y mortalidad de COVID-19 del sitio web [www.worldometer.info](http://www.worldometer.info). Estimaron el número de casos por millón por habitante y presentaron las medidas normalizadas para la incidencia y mortalidad. Los resultados muestran que **los países sin una política universal de BCG** (como Bélgica, Italia, los Estados Unidos y los Países Bajos) **tienen una mayor incidencia de COVID-19** ( $2810.9 \pm 497.1$  por millón de habitantes) **en comparación con países con una política nacional de BCG en curso** ( $570,9 \pm 155,6$  por millón de habitantes). La incidencia para los países que descontinuaron la vacuna BCG fue intermedia entre estos dos grupos ( $1844.67 \pm 508.89$  por millón de habitantes) (**Ilustración 1a**).

A su vez, **los países con una política universal de BCG exhibieron la menor cantidad de muertes debido a COVID-19** ( $92.4 \pm 34.7$  por millón de habitantes), **significativamente menor que la de los países que descontinuaron la vacunación universal con BCG** ( $104.5 \pm 33.6$  por millón de habitantes). Los países sin vacunación BCG fueron los más afectados ( $186,1 \pm 56,8$  por millón de habitantes). (**Ilustración 1b**)

Este tipo de análisis no refleja el verdadero impacto de BCG contra COVID-19, ya que un país con un mayor porcentaje de población en edad avanzada puede informar más muertes que un país con una población más joven, debido al aumento de comorbilidades que empeoran la gravedad de la

enfermedad. Desafortunadamente, no hay suficientes datos públicos disponibles para analizar el impacto de tales factores de confusión. Por lo tanto, los autores investigaron cómo la **incidencia y la mortalidad varía entre los diferentes grupos de edad en una población**. Consideraron cinco grupos de edad diferentes: <15, 15–44, 45–64, 64–79 y mayores de 80 años. Los resultados indican que **el número de infectados en todos los grupos de edad siempre es mayor para los países sin una política de vacunación universal BCG**. Además, **las diferencias entre los países con una política universal de vacuna BCG y los países sin dicha política aumentan con la edad**, y alcanzan su punto máximo para los grupos de edad de 45-64 y 65-79 años (**Ilustración 1b y 1c**). La diferencia en el número de casos confirmados en estos grupos de edad es de 550–600 por millón de habitantes entre países con política de vacunación, vs sin política de vacunación universal BCG. Esto sugiere una **correlación inversa entre la vacuna BCG y COVID-19 en todos los grupos de edad**.



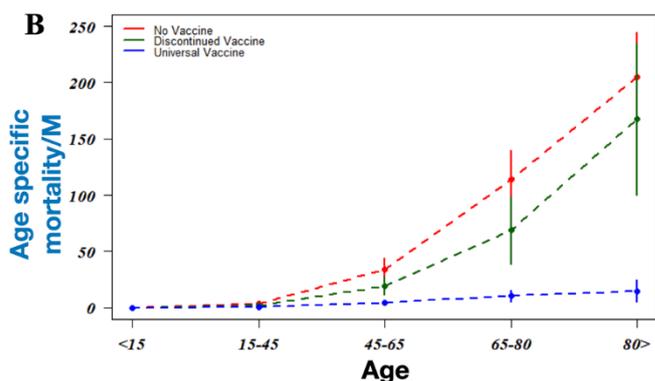
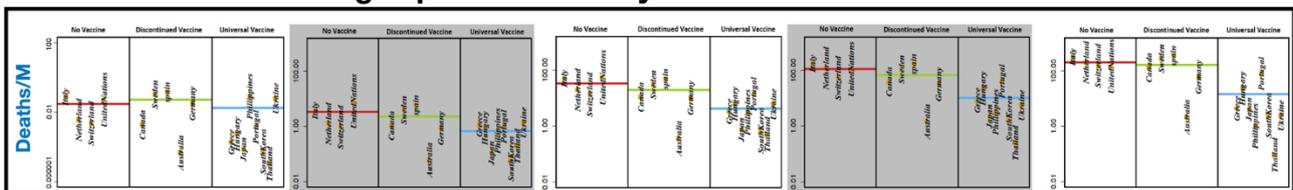
**Ilustración 1:** a) y b) representan incidencia y mortalidad por millón de habitantes en todos los países que emplean la vacunación universal continua; los que han discontinuado la vacunación; y los que nunca adoptaron la vacuna BCG. c) muestra la incidencia por millón de habitantes por grupo de edad para estos tres tipos de países. d) muestra el número medio específico de casos de incidentes por millón de habitantes

por edad para diferentes tipos de países.<sup>1</sup>

Los autores estudiaron también la **asociación entre la vacunación con BCG y la mortalidad con COVID-19 para diferentes grupos de edad**. Los resultados muestran que la distribución de casos fatales por millón de habitantes en diferentes grupos de edad para países sin vacunación masiva y países con vacunación discontinuada no es significativamente diferente ( $p = 0,41$ , prueba U de Mann-Whitney).

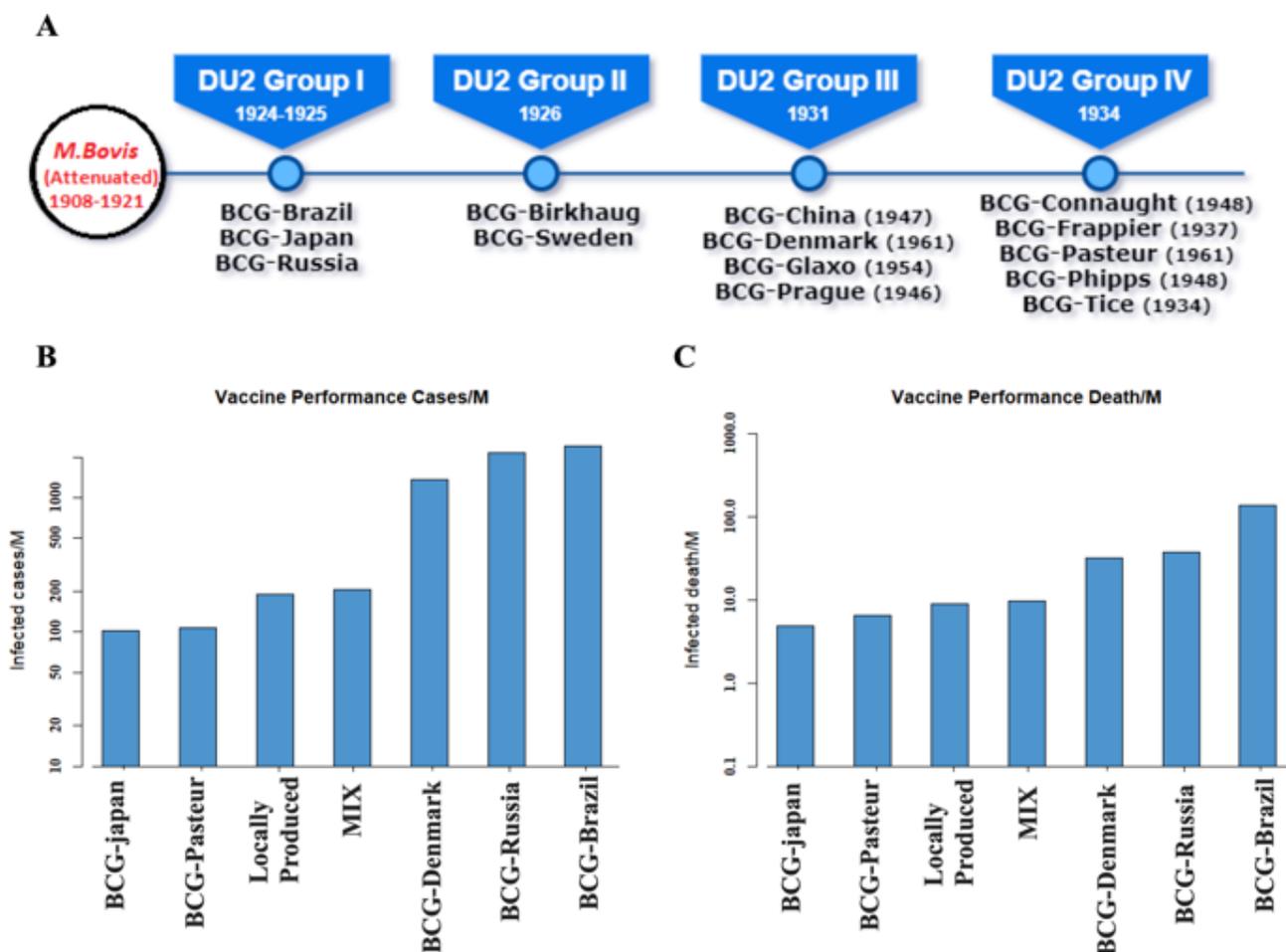
A

**Age specific mortality in different countries**



**Ilustración 2:** a) Muertes por millón de habitantes por grupo de edad para países que emplean la vacunación BCG universal continua; los que han discontinuado la vacuna; y los que nunca adoptaron. b) Número promedio de muertes por millón por grupo de edad para diferentes tipos de países.<sup>1</sup>

A su vez, evaluaron la relación entre la incidencia y mortalidad de COVID-19 y la vacunación BCG, para varias cepas de BCG atenuadas (**Ilustración 3**). Hallaron que los países que adoptan una mezcla de diferentes cepas de la vacuna BCG, como Corea del Sur y Filipinas, informaron un menor número de casos confirmados y fatales. Las cepas BCG-Dinamarca y BCG-Rusia se correlacionaron pobremente en términos de limitar la propagación de COVID-19. Brasil, siendo un país con una política universal de vacunación BCG, tuvo el número de muertes por COVID-19 más alto entre los países con una estrategia de vacunación similar. Esto podría deberse al uso de la cepa BCG-Brasil, ineficaz contra COVID-19.



**Ilustración 3:** a) Tipos de cepas de BCG. b) Número de casos con COVID19 confirmado. c) muertes observados para diversas cepas de BCG.

Estos datos sugieren que la vacuna BCG se correlaciona con una menor incidencia y gravedad de la enfermedad COVID-19 en diferentes países. Muy recientemente varios países, incluidos Estados Unidos, Australia, Alemania y los Países Bajos, han iniciado un proyecto de vacunación con BCG con el objetivo de controlar el COVID.<sup>3,4</sup>

Referencias:

1. Sharma, A., Kumar Sharma, S., Shi, Y. et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic?. Cell Death Dis 11, 516 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2720-9>

2. Alhunaidi, O. & Zlotta, A. R. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicalscience***13**, 905 (2019).
3. Craven, J. COVID-19 vaccine tracker. *Raps* <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker> (2020).
4. An old TB vaccine finds new life in coronavirus trials. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/an-old-tb-vaccine-finds-new-life-in-coronavirus-trials-67504> (2020).