

VACUNACIÓN BCG: ¿Tiene impacto en la pandemia de COVID-19?

Prof. Adj. Dra. Gabriela Amaya

Clínica Pediátrica A - Facultad de Medicina. UdelaR
Pediatra Supervisora del Programa Nacional de Tuberculosis
CHLA-EP

4 de setiembre de 2020

BCG Y COVID - 19



infobae Últimas Noticias América México Venezuela EEUU Colombia América Latina Entretenimiento Deportes

f t e in p

TENDENCIAS

La vacuna BCG reduce la tasa de mortalidad por coronavirus, afirma un estudio

Científicos de la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health encontraron que la tasa de mortalidad es seis veces más baja en los países que usan la vacuna centenaria contra la tuberculosis



The New York Times

La vieja vacuna que podría detener al coronavirus

Una inmunización contra la tuberculosis inventada hace un siglo es segura, barata y parece fortalecer el sistema inmunitario.



Español

euronews.

Europa Mundo Business Deportes Cultura Sci-tech Viaje Video Programas

Home > Noticias > Mundo > ¿Podría estar la solución al COVID-19 en una vacuna del siglo pasado?

INTERNACIONALES

¿Podría estar la solución al COVID-19 en una vacuna del siglo pasado?



Vida Actual EL PAÍS

AFP FACTUAL

¿Cuál es la relación entre la vacuna BCG y la incidencia y gravedad del coronavirus?

Historia de la Vacuna BCG

- Descubierta por Albert Calmette y Camile Guérin (BCG)- Subcultivos cada tres semanas durante 13 años (1908-1921)
- Cepa viva y atenuada de *Mycobacterium bovis*
- Se utilizó por primera vez para inmunizar a los humanos en 1921
- Ingresa al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS en 1974
- Actualmente, más de 100 millones de niños reciben anualmente BCG al nacimiento, lo que representa el 89% de la cohorte mundial anual de nacimientos

Yamamoto S, Yamamoto T. Historical review of BCG vaccine in Japan. Japanese Journal of Infectious Disease, 2007, 60:331–33

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

Efectividad

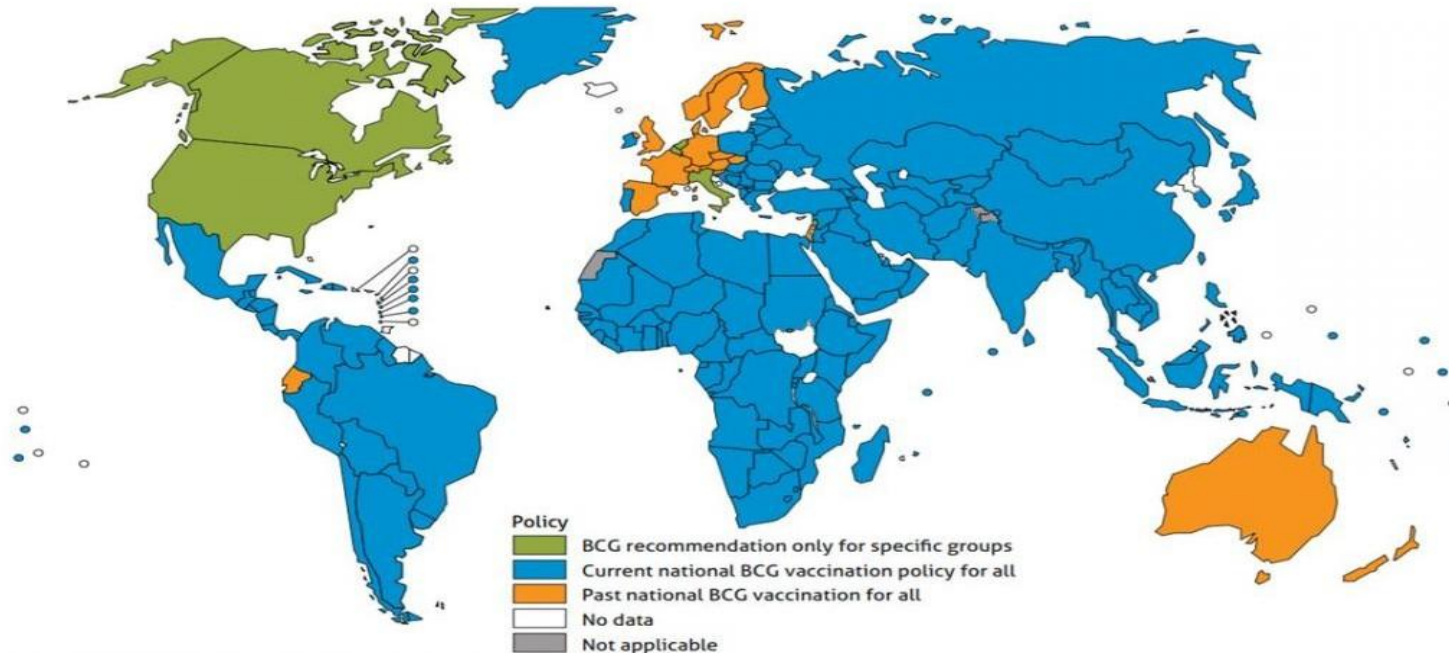
- Mayor protección contra **formas graves de TB** (meningitis y TB diseminada)
 - Tasas de protección inducidas por BCG varían del 80% a no protectoras.
- Hipótesis:
- Diferencias en los antígenos claves entre MTB y BCG, incluida la ausencia en BCG de las importantes regiones genéticas MTB RD1 y ESX
 - Diferencias en la potencia de las diversas cepas de BCG en uso a nivel mundial
 - Interferencia por exposición a mycobacterias ambientales atípicas.
- Eficacia persiste tras 10 años de la vacunación, hasta 20 años en algunas poblaciones
 - Poca o ninguna evidencia de un efecto adicional con la revacunación de adolescentes o adultos

Vacunación con BCG en Uruguay

- Traída al país por el Dr. Moreau, se elaboró en el laboratorio de los Dres. Moreau, Rubino y Claveaux.
- En 1927 se produce en el laboratorio Calmette que en principio dependía del MSP y actualmente de CHLA-EP.
- Vías de administración: oral hasta 1970, luego percutánea y a partir de 1980 en el interior del país y de 1982 en Montevideo, se utiliza únicamente la intradérmica.
- Desde 2008, no se fabrica a nivel nacional y se utiliza la vacuna BCG liofilizada, adquirida a través de OPS.
- Se vacuna a recién nacidos
- Tasas de coberturas de vacunación con BCG históricamente se han mantenido en niveles superiores al 99%.

Políticas de vacunación con BCG en los países

BCG vaccination policy by country



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

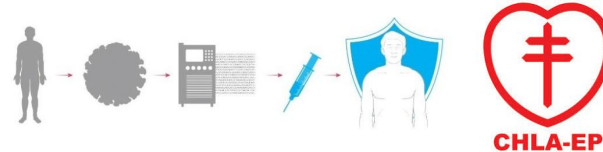
Nuevas vacunas contra Tuberculosis



Objetivos:

- **Niños:** obtener 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 BCG
- **Adolescentes y Adultos:**
 - 1) Prevención de la enfermedad tuberculosa;
 - 2) Prevención de la recaída o reinfección tuberculosa;
 - 3) Prevención de la infección por MTB;
 - 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

VACUNAS 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 y como una vacuna contra la tuberculosis en adolescentes y adultos.	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.	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, identificada como un factor de evasión inmune; y Mtb32A, orientada a promover una respuesta inmune Th1. Está destinada a la prevención de la TB en adultos y adolescentes.	Fase 2b NCT01755598



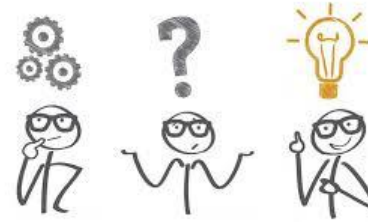
UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



VACUNA BCG Y COVID-19

¿Qué se sabe del tema a la fecha?

EVIDENCIA



- Efectos no específicos de la BCG: inmunidad entrenada
- Estudios ecológicos: correlación entre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y las políticas de vacunación con BCG en los países
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ??



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Efectos no específicos de la BCG

Efectos no específicos de la BCG



Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis

BCG Heterologous Protection in Children • CID 2015:60

Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination.

Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, et al. *Nat Rev Immunol* 2016;16: 392–400.

BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity.

Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, et al. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 89–100.e5.

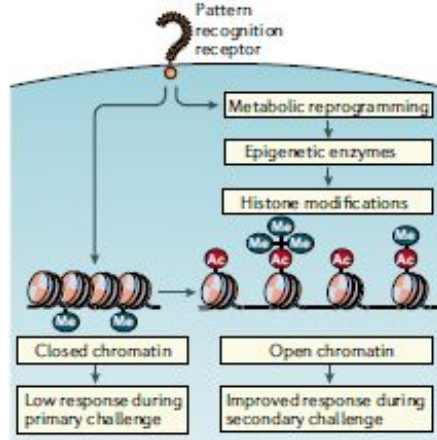
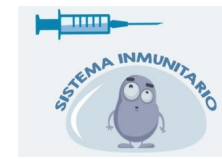
The influence of BCG on vaccine responses – a systematic review.

Zimmermann P and Curtis N *Expert Rev. Vaccines*. 2018. 17:6, 547-554.

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.

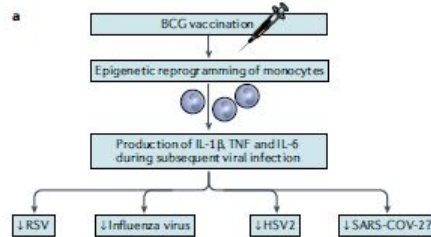
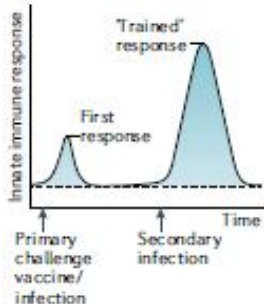
Stensballe, L. G. et al. *Vaccine* 23, 1251–1257 (2005).

Efectos no específicos de la BCG - inmunidad entrenada -



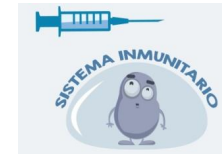
Efectos mediados principalmente por la potenciación de la respuesta inmune innata a través de mecanismos epigenéticos.

Esta respuesta mejorada se conoce como "inmunidad entrenada" y es muy característica de BCG, aunque no exclusiva.



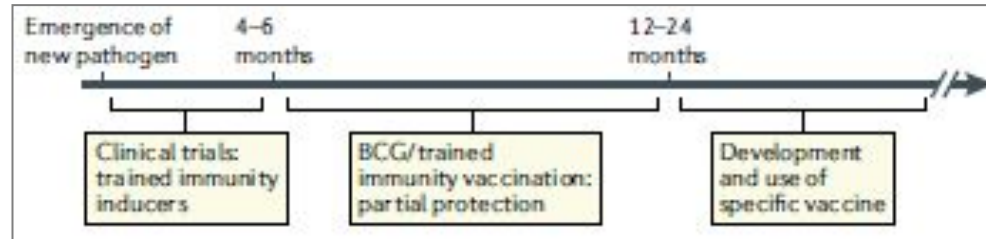
Esta inmunidad entrenada también ofrece protección contra una variedad de patógenos como *Salmonella*, *Shigella*, malaria, virus respiratorios (Virus Respiratorio Sincicial – VRS -, Influenza A)

Efectos no específicos de la BCG - inmunidad entrenada -



Este efecto no específico es de corta duración y disminuye poco después de que el estímulo primario de BCG se elimina del cuerpo.

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.



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 específica



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Estudios ecológicos BCG – COVID 19

ESTUDIOS ECOLÓGICOS EN CONTEXTO DE COVID-19

Marzo, Abril 2020



Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study.

Miller A, Reandelar M, Fasciglione K, et al. *medRxiv*. 2020.03.24.20042937.

Differential COVID- 19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries.

Shet A, Ray D, Malavige N, Santosham M, and Bar-Zeev N. *medRxiv*04.01.20049478.

BCG vaccination may be protective against Covid-19.

Hegarty P, Kamat A, Zafirakis H, and DiNardo A. ResearchGate. Available at:

https://www.researchgate.net/publication/340224580_BCG_vaccination_may_be_protective_against_Covid-19

BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Escobar et al. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en:

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2008410117

Revisión Rápida de la evidencia BCG-COVID 19

Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la
Universidad de Oxford – 4/2020

- Hay una falta de evidencia (o de muy baja calidad) de que la vacuna BCG proteja contra COVID-19
- **Limitaciones de los estudios:**
 - (1) No considerar que diferentes países tienen diferentes comienzos en la pandemia;
 - (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

**Se debe obtener evidencia sólida para estudios de prevención en una pandemia con
ECA prospectivos, en lugar de estudios retrospectivos**

POSICIÓN DE LA OMS

No hay evidencia de que la vacuna BCG proteja a las personas contra la infección contra COVID-19.

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19

Scientific brief
12 April 2020



Revisión OMS: 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 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 resulta 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 tuberculosis



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



QUE SE SABE DEL TEMA??



EFFECTOS NO ESPECÍFICOS DE LA BCG

Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis

BCG Heterologous Protection in Children • CID 2015:60

Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination.

Goodridge HS, Ahmed SS, Curtis N, et al. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 392–400.

BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity.

Arts RJW, Moorlag S, Novakovic B, et al. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 89–100.e5.

The influence of BCG on vaccine responses – a systematic review.

Zimmermann P and Curtis N *Expert Rev. Vaccines*. 2018. 17:6, 547-554.

NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO – ALTO
RIESGO DE SESGO : Bajo a moderado

ESTUDIOS ECOLÓGICOS EN CONTEXTO DE COVID-19

Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study.

Miller A, Reandelar M, Fasciglione K, et al. *medRxiv*. 2020.03.24.20042937.

Differential COVID- 19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries.

Shet A, Ray D, Malavige N, Santosham M, and Bar-Zeev N. *medRxiv*04.01.20049478.

BCG vaccination may be protective against Covid-19.

Hegarty P, Kamat A, Zafirakis H, and DiNardo A. *ResearchGate*. Available at: https://www.researchgate.net/publication/340224580_BCG_vaccination_may_be_protective_against_Covid-19

NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO
RIESGO DE SESGO : Alto





UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

ECA: BCG- COVID19

Al 30 de julio de 2020 se identificaron **20 ensayos clínicos registrados**

Dada la pandemia de SARS-CoV-2, los ensayos **deben diseñarse y comenzarse como estudios pragmáticos** con *outcomes* primarios factibles con resultados en un período corto.

Iniciarlos 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.

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 (NaCl0,9%). 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)



Estudio Registro	Participantes País	Diseño estudio	Outcomes primario	Outcomes secundario
BCG-PLUS 2020-002456-2 1	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/2020/06/02 5854	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



Estudio Registro	Participantes País	Diseño estudio	Outcomes primario	Outcomes secundario
NCT04350931	Trabajadores de la salud (hosp, 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%)	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.

CONCLUSIONES



- 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-2
- 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
- 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

PARA MÁS INFORMACIÓN, VISITA LA PÁGINA DE LA CHLA-EP QUE AHORA INCLUYE INFORMACIÓN CIENTÍFICO - TÉCNICA.



The screenshot shows a web browser window with the URL chlaep.org.uy/programa-nacional-de-control-de-tuberculosis/informacion-cientifico-tecnica/. The browser's address bar and tabs are visible at the top. The website's navigation menu includes links for Home, Institucional, Noticias, Recursos Humanos, and Contacto. Below the navigation menu, there are several menu items: Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, Programa Nacional de Control de Tuberculosis, Programa Nacional Operativo de Inmunizaciones, Laboratorio de Referencia Nacional de Tuberculosis, Laboratorio Albert Calmette, and Programa de Eliminación de la Enfermedad de Hansen. A search icon is located on the right side of the menu. The main content area features a large red banner with the text 'Información Científico-Técnica' and 'Programa Nacional de Control de Tuberculosis' below it.

<https://chlaep.org.uy/programa-nacional-de-control-de-tuberculosis/informacion-cientifico-tecnica/>



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



MUCHAS GRACIAS

Dra. Gabriela Amaya
Programa Nacional de Tuberculosis - CHLAEP

gabriela.amaya@chlaep.org.uy