

# Vacuna BCG, protección contra tuberculosis y otros beneficios

## BCG vaccine, tuberculosis protection and other benefits

Isaías Orozco Andrade<sup>1,3</sup>  
Karen Denisse Aguilar Morales<sup>2</sup>  
Ulises Reyes Gómez<sup>3,4</sup>  
Katy Lizeth Reyes Hernández<sup>5</sup>  
María Elena Vargas Mosso<sup>6</sup>  
Mariana Merlo Palomera<sup>6</sup>  
César Eduardo Juárez Campos<sup>6</sup>  
Víctor Manuel Gutierrez Gómez<sup>3</sup>  
Pedro Escalera Arroyo<sup>4</sup>  
Cipatli Ayuzo del Valle<sup>3</sup>  
Alan Alexandro Gómez Ramírez<sup>4</sup>  
María de Jesús Galaviz Ballesteros<sup>4</sup>  
Javier Abel Baeza Casillas<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Centro de Diagnóstico y Tratamiento Integral de la Tuberculosis, Servicios Médicos de la Frontera, Ciudad Juárez, Chihuahua.

<sup>2</sup>Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.

<sup>3</sup>Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED).

<sup>4</sup>Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

<sup>5</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí

<sup>6</sup>Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A. C. (GIIP).

Responsable de correspondencia: Dr. Isaías Orozco Andrade. Dirección: Calle Vía Lumo, 8523-22, Fraccionamiento Harmoni 5 (Altaria 4), Ciudad Juárez, Chihuahua. CP 32668. Correo electrónico: iorozcoa@yahoo.com.mx y/o reyes\_gu@yahoo.com

### RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico que afecta primordialmente los pulmones, pero que puede perjudicar cualquier parte del cuerpo. La Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una vacuna contra la enfermedad de tuberculosis, como tal, se trata de una preparación de bacterias vivas atenuadas, derivadas de un cultivo de Bacilos de Calmette y Guérin (*Mycobacterium bovis*). La vacuna BCG, además de su efecto específico de protección contra la tuberculosis, estimula la inmunidad innata entrenada, derivando en efectos protectores contra otras enfermedades, infecciosas y no infecciosas, diferentes a la tuberculosis. La protección específica contra la enfermedad se realiza con la vacunación con BCG en el recién nacido. El presente es una revisión básica de conceptos de beneficio de esta vacuna para evitar tuberculosis y su aplicación en otras enfermedades.

**Palabras clave:** Calmette-Guérin, niños, protección, vacuna BCG, otras aplicaciones.

**Fecha de recepción:** 24 julio 2023.

**Fecha de aceptación:** 7 septiembre 2023.

### ABSTRACT

Tuberculosis is a chronic infectious-contagious disease that primarily affects the lungs but can affect any part of the body. BCG or Bacille Calmette-Guérin is a vaccine against tuberculosis disease. It is a preparation of live attenuated bacteria derived from a culture of Bacille Calmette-Guérin (*Mycobacterium bovis*). The BCG vaccine, in addition to its specific protective effect against tuberculosis, stimulates trained innate immunity, resulting in protective effects against other infectious and non-infectious diseases other than tuberculosis. Specific protection against the disease is carried out with BCG vaccination in the newborn. This is a basic review of benefit concepts of this vaccine to avoid tuberculosis and its application in other diseases.

**Keywords:** Calmette-Guérin, children, protection, BCG vaccine, other applications.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de que la mejor manera de romper la cadena de la transmisión de la tuberculosis es mediante la curación del enfermo, existen otras medidas que pueden ayudar al control y disminución de las tasas de inci-

dencia y mortalidad de la enfermedad, tal es el caso de la quimioprofilaxis, llamada también tratamiento de la infección tuberculosa (eficacia de 75 a 90%) y la aplicación masiva de vacuna BCG (eficacia media de 50%). Es importante resaltar que los esquemas de tratamiento, estrictamente observados, confieren prácticamente una protección de por vida después de la curación del enfermo. Respecto a la quimioprofilaxis, algunos estudios hablan de una protección hasta por 20 años después de terminado el tratamiento.<sup>1</sup> La BCG es una vacuna bacteriana viva atenuada, derivada de *Mycobacterium bovis* que se aisló originalmente en 1902 de una vaca tuberculosa. Este biológico ha demostrado una eficacia significativa, pero la protección no ha sido consistente contra todas las formas de TB en todos los grupos de edad.<sup>2</sup>

El primer Programa Ampliado de Inmunización de la OMS en 1976 incluyó BCG y desde entonces se ha administrado a más de 4 mil millones de personas. En 2020, 154 países tenían una política de vacunación con BCG para toda la población, y 53 de esos países informaron una cobertura de al menos 95%. De manera preocupante, 31 países informaron una reducción en la cobertura de 5% o más entre 2019 y 2020. Tal reducción fue mayor que la observada en años anteriores y puede reflejar interrupciones en los servicios de salud, causadas por la pandemia de COVID-19. Se dice que dicha vacuna no evita la infección por el bacilo de Koch, ni protege a los previamente infectados, aunque sí disminuye la diseminación de la micobacteria. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la BCG evita que alrededor de 20% de los niños se infecte, y de los niños infectados, protege hasta a 50%, al evitar que desarrollen la enfermedad. La cicatriz posvacunal permite vigilancia epidemiológica de su aplicación.<sup>2-4</sup>

### Protección de la BCG contra la tuberculosis

Según algunos estudios, la protección que confiere esta vacuna va de 0 a 80%. Algunos autores han demostrado que es efectiva en la prevención de meningitis y tuberculosis miliar entre 65 y 85%, y en la pulmonar hasta 50%.<sup>1</sup> En un metaanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados controlados, donde se comparó la incidencia de TBP en participantes vacunados y no vacunados con BCG, se demostró una protección de 59% en neonatos y de 74% en infantes.<sup>5,6</sup> En otra revisión sistemática y metaanálisis de 12 estudios de cohortes, la protección contra la TB pulmonar osciló entre 44% y 99% en 11 estudios y fue nula en el estudio restante; asimismo, la vacunación neonatal proporcionó una protección de 82% contra la TB pulmonar.<sup>5,7</sup> Los resultados de otros 6 estudios aleatorizados controlados y observacionales mostraron que la BCG redu-

jo la TB grave en 85%.<sup>5,6</sup> Los datos obtenidos de una revisión sistemática y metaanálisis de 14 estudios de casos y controles mostraron que la incidencia de la TB meníngea se redujo 73% y en cuatro de los 14 estudios realizados se observó disminución de 77% en la incidencia de TB miliar.<sup>5,8</sup>

De igual modo, una revisión sistemática y metaanálisis para determinar si la BCG confiere protección contra la primoinfección por *M. tuberculosis*, utilizando para ello la IGRA, reveló que los niños vacunados con BCG expuestos a personas con TB pulmonar bacilífera tuvieron 19% menos infección latente que los niños no vacunados.<sup>1,5,9</sup> Se propone que el mecanismo por el cual la vacuna BCG protege contra la TB está mediado principalmente por células, empero, cada vez hay más pruebas de la implicación de la inmunidad humoral. Los estudios en animales destacan el papel protector de los anticuerpos anti-BCG y antimicobacterianos. El hecho de que no se desarrolle cicatriz posvacunal, no significa necesariamente que el biológico no haya provocado inmunogenicidad. En la actualidad no existe sustento para las revacunaciones con BCG.<sup>1</sup>

### Otros beneficios de la vacuna BCG

Se ha usado como terapia de primera línea para el cáncer de vejiga superficial desde hace 40 años.<sup>1,10</sup> Más recientemente, la BCG ha mostrado ser una promesa terapéutica para la Diabetes Tipo 1 (DT1) y varias otras enfermedades autoinmunes. En pacientes con DT1, la BCG restauró los niveles de azúcar en la sangre casi a la normal, incluso en pacientes con enfermedad avanzada de más de 20 años de duración. Faustman explicó que la vacuna BCG aumenta de manera pasajera los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés). Ese aumento eliminaría las células T dañinas de la sangre de las personas con diabetes tipo 1. Según la investigación de Faustman, después de la vacunación con BCG, el metabolismo del sistema inmunológico cambia gradualmente a un transporte de glucosa alto y regulado a través de la glucólisis aeróbica. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la higiene y muestran la magnitud de la restauración del sistema inmunológico del huésped humano por las bacterias.<sup>1,11</sup> En la esclerosis múltiple, el tratamiento con BCG en un ensayo controlado aleatorio doble ciego detuvo la aparición de una nueva enfermedad, pero el efecto clínico fue más notable después de casi 5 años.<sup>1</sup> La BCG también ha mostrado protección contra la lepra (80%), predominantemente en sujetos menores a 15 años. De igual modo, la BCG demostró ser eficaz (50%) contra la úlcera de Buruli, y en este mismo análisis, también reveló el efecto protector de la BCG contra la linfadenitis por MNT en niños.<sup>1,2,12,13</sup>

Otros datos que apuntan en el mismo sentido proce-

**Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2023; 40 (2); 38-43**

den de los países europeos, donde se ha señalado un aumento de las infecciones por MNT tras la interrupción de la vacunación universal con BCG.<sup>14</sup> La terapia con BCG también ha sido utilizada para el tratamiento de otros cánceres, como el melanoma maligno, la leucemia, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón, entre los cuales se informaron éxitos iniciales. A pesar de lo anterior, cuando se sometió al escrutinio de ensayos clínicos bien controlados, la terapia con BCG no mostró un beneficio significativo, especialmente para los pacientes con enfermedad avanzada. La única excepción notable es el efecto benéfico de BCG para el tratamiento del cáncer de vejiga. En un ensayo sudamericano también se encontraron tasas más bajas de infecciones del tracto respiratorio superior en el grupo de vacunados con BCG. Del mismo modo, un ensayo de control aleatorio de la vacuna BCG de bebés con bajo peso al nacer en Guinea-Bissau, sugirió una reducción en la mortalidad infantil impulsada por menos casos de sepsis neonatal, infección respiratoria y fiebre en el grupo vacunado con BCG. En un estudio de desafío con la cepa de la vacuna contra el virus de la fiebre amarilla humana, los voluntarios vacunados con BCG habían reducido la viremia en comparación con los participantes no vacunados.

Tales hallazgos son consistentes con una variedad de estudios de observación que relacionan la vacunación con BCG y el riesgo reducido de infecciones no micobacterianas, alergias, neoplasias y mortalidad por todas las causas. Tales efectos inespecíficos implican que la protección inducida por la vacuna BCG podría estar mediada por células innatas, en lugar de células T de memoria altamente específica. Estos estudios sugieren que la vacuna BCG es más efectiva contra M. tuberculosis de lo que se había pensado anteriormente y puede ser efectiva, también, contra otras condiciones clínicas. Por lo tanto, comprender los mecanismos inmunes que orquestan estos efectos protectores es importante para el desarrollo de una vacuna mejorada contra la tuberculosis. Un mecanismo adicional por el cual la BCG puede proteger de manera independiente de las células T, es a través del "entrenamiento" de las células inmunes innatas. Los estudios en voluntarios adultos sanos revelaron que la vacuna BCG alteró la acetilación y la metilación de genes inmunes innatos, lo que se tradujo en respuestas inmunes innatas amplificadas a un estímulo posterior. Esta función similar a la memoria del sistema inmune innato se ha denominado "inmunidad innata entrenada".<sup>1,6,15,16</sup>

De acuerdo con la investigación de Berendsen y colaboradores, tener una cicatriz de BCG se asoció con mejores tasas de supervivencia infantil entre los 4.5 y los 36 meses de edad, como se demostró en estudios previos de áreas rurales y urbanas de Guinea-Bissau.

Este estudio fue el primero en analizar el efecto según el estado de la cicatriz de BCG materna. El efecto beneficioso se observó principalmente cuando la madre también tenía una cicatriz de BCG. La vacunación con BCG se asoció con una reducción de 47% en la tasa de mortalidad infantil, lo que probablemente no se explique por la protección contra la TB. También se han encontrado fuertes efectos beneficiosos de la vacuna BCG en la supervivencia neonatal en ensayos controlados aleatorios, y se sabe que la vacuna BCG mejora la respuesta a otras vacunas.<sup>15</sup>

**BCG y Enfermedad de Kawasaki (EK)**

Aunque su fisiopatología sigue siendo un enigma, durante décadas se ha reconocido la presencia de un exantema en el sitio de aplicación de la vacuna BCG (reactivación) como un signo temprano y la herramienta más útil en el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki (EK). Se estima que esta reacción está presente en aproximadamente 30-50% de los pacientes con esta enfermedad. Se considera que las diferencias en las cepas de BCG y las vías de administración confieren diferentes niveles de activación inmune, lo cual también parece influir en la reactivación de esta vacuna en la EK. La cepa de BCG japonesa percutánea induce frecuencias más altas de interferón- $\gamma$  específico de BCG productor de células T CD4+ y CD8+ en sangre estimulada por BCG, que la cepa BCG danesa intradérmica. Además de que uno de los primeros signos de la EK en niños que han recibido una vacuna BCG es la reactividad en el sitio de vacunación, un estudio de modelo animal mostró que las vacunas con BCG indujeron la aparición de síntomas similares a la EK en ratones. Asimismo, se ha sugerido que los microbios comunes que están relacionados inmunogénicamente con BCG, como otras micobacterias ambientales, pueden inducir reacciones inmunológicas y desencadenar la EK. Por lo tanto, BCG podría inducir la inmunidad primaria necesaria para las posteriores reacciones inmunes de la EK estimuladas por otras micobacterias ambientales.<sup>1,17</sup>

**BCG y niños con VIH**

Los niños que viven con el VIH no deben recibir la vacuna BCG porque tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad BCG diseminada. Sin embargo, si están recibiendo Terapia Anti Retroviral (TAR), están clínicamente bien e inmunológicamente estables, deben vacunarse. Los niños inmunológicamente estables tienen un CD4 por ciento superior a 25% (niños menores de 5 años) o un recuento de CD4 de 200/mm<sup>3</sup> o superior (niños mayores de 5 años). En entornos sin acceso a pruebas de CD4, la estabilidad inmunológica puede evaluarse de manera clínica, en

función de la ausencia de nuevas infecciones oportunistas y cualquier otro síntoma. Si las pruebas de carga viral están disponibles, una carga viral indetectable en combinación con el niño clínicamente sin nuevas infecciones oportunistas satisface este requisito.<sup>1,2</sup>

### BCG en el recién nacido

Los recién nacidos de mujeres con estado serológico desconocido deben recibir la vacuna BCG. Los recién nacidos con estado de VIH desconocido, nacidos de mujeres que viven con VIH, deben ser vacunados, siempre que no tengan evidencia clínica que sugiera infección por VIH, independientemente del estado de TAR de la madre. Los recién nacidos diagnosticados con infección por VIH, según lo confirmado por pruebas virológicas tempranas, no deben recibir BCG al nacer. La vacunación debe retrasarse hasta que se haya iniciado el TAR y se confirme que el lactante está inmunológicamente estable (porcentaje de CD4 superior a 25% en niños menores de 5 años; recuento de CD4 de 200/mm<sup>3</sup> o superior en niños mayores de 5 años). Los recién nacidos de mujeres con PTB bacteriológicamente confirmado que no tienen síntomas de TB, deben recibir Terapia Preventiva para Tuberculosis (TPT) después de la exclusión de la enfermedad de TB. El lactante debe ser seguido y monitoreado regularmente para detectar el desarrollo de síntomas y signos que sugieran TB. Si el lactante permanece asintomático y es VIH negativo, se debe administrar la vacuna BCG, utilizando una dosis infantil normal, dos semanas después de completar el ciclo completo de TPT.<sup>1,2</sup>

### BCG y Covid-19

La vacuna puede proteger contra una amplia gama de otras infecciones y se usa de forma rutinaria para tratar el cáncer de vejiga en adultos. Esto ha llevado a sugerir que la vacuna BCG puede tener un papel en la protección de los trabajadores de la salud y otras personas vulnerables contra la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19). En un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado que involucró a trabajadores de la salud en cinco países, la vacunación con BCG-Dinamarca no resultó en un menor riesgo de Covid-19 dentro de los 6 que el placebo. Es notable que el riesgo de un episodio de Covid-19 fue mayor en el grupo de BCG que en el grupo de placebo, aunque el intervalo de confianza en torno a esta estimación fue amplio y cruzó el cero. La OMS emitió un informe científico en abril de 2020 según el cual, en ausencia de evidencia, no recomienda la vacunación con BCG para la prevención de COVID-19, solo continúa recomendando la vacunación con BCG neonatal en países o entornos con una alta incidencia de TB.<sup>1,18-22</sup>

### Contraindicaciones de la vacuna BCG2

A pesar de su seguridad, la BCG es una vacuna viva atenuada (*M. bovis* BCG). Las contraindicaciones incluyen:

- Embarazo.
- Personas que viven con el VIH, pero que no reciben TAR, o que reciben TAR, pero no están inmunológicamente estables.
- Personas con inmunosupresión (por ejemplo, candidatos para trasplantes de órganos, personas en terapia inmunosupresora).

**Tabla 1. Efectos protectores de la vacuna BCG**

Protección en Tuberculosis 3, 9	Otros efectos protectores
En formas graves de TB	Cáncer de vejiga
De 44% a 99% en TBP	Diabetes mellitus
Puede evitar que se infecten hasta 20% de los vacunados	Esclerosis múltiple
Puede evitar que desarrollen la enfermedad hasta en 50% de los ya infectados	Lepra
	Úlcera de Buruli
	Infecciones por micobacterias no tuberculosas
	Infecciones del tracto respiratorio superior
	Disminución de mortalidad en sepsis neonatal
	Disminución de viremia en fiebre amarilla
	Reducción de la mortalidad infantil general (hasta en 47%)
	Mejora la respuesta de otras vacunas
	Otros cánceres (con mínimo beneficio)

Tabla 2. Reacciones adversas posvacunales<sup>1</sup>

Reacción exagerada	Tubercúlides
Lesión satélite	Ecema generalizado
Lesión ulcerada	Linfadenitis†
Escoriación y traumatismo	Lesiones abscedadas
Lesión infectada	Cicatrices
Lesión impetiginizada	TB pulmonar
Lesión eccematosa	Localizaciones atípicas
Lesión granulomatosa	Reacción de Schwartzman*
Infiltración lúpica	TB diseminada (BCGosis)

† Es la reacción adversa más frecuente.

\* Reactivación de la cicatriz de BCG al aplicar la prueba de tuberculina.



Figura 1. BCG, reacción posvacunal normal.



Figura 2. Adenitis axilar posvacunal. Observe la localización incorrecta de su aplicación (círculo)<sup>1</sup>



Figura 3. Adenitis axilar posvacunal abscedada.



Figura 4. Cicatriz queloide posvacunal.



Figura 5. Infiltración lúpica posvacunal.



**Figura 6. Reacción de Schwartzman. Reactivación de la cicatriz de BCG al aplicar la prueba de tuberculina.**

## REFERENCIAS

- Orozco-Andrade I. Tuberculosis. Tomo II. Publicación independiente; 2023. ISBN: 9798393051259.
- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- McKenna L, Sari AH, Mane S, Scardigli A, Brigden G, Rouzier V, Becerra MC, Hesseling AC, Amanullah F. Pediatric Tuberculosis Research and Development: Progress, Priorities and Funding Opportunities. *Pathogens*. 2022 Jan 21; 11(2): 128.
- Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO. Boletín epidemiológico semanal. 2018, 93(8): 73-96.
- Mangtani P, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(4): 470-480.
- Abubakar I, 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).
- 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.

- 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.
- Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16(7): 1-10.
- Kühtreiber WM, Faustman DL. BCG Therapy for Type 1 Diabetes: Restoration of Balanced Immunity and Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Feb; 30(2): 80-92.
- Merle CS et al. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9(2): 209-222.
- Poobalan A, et al. Systematic review on the effectiveness and efficacy of BCG against leprosy. 2017, published summary in the SAGE BCG working Group report.
- WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017.
- Berendsen LM, Bjerregård OC, Bles P, Jensen AG, Poul-Erik Kofoed, Hilton Whittle A, et al. Maternal Priming: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Scarring in Mothers Enhances the Survival of Their Child With a BCG Vaccine Scar. *Jour Pediatr Infect Dis Soc*. 2020 junio; 9(2): 166-72.
- Bright M, Curtis N, Messina N. The role of antibodies in bacille calmette guérin-mediated immune responses and protection against tuberculosis in humans: A systematic review. *Tuberculosis*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101947>
- Gámez-González LB, Hamada H, Llamas-Guillen BA, Ruiz-Fernández M, Yamazaki NM. BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017; 13(5): 1091-3.
- Pittet LF, et al. BRACE Trial Consortium Group. Randomized Trial of BCG Vaccine to Protect against Covid-19 in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27; 388(17): 1582-1596.
- Kantor, I. ¿BCG versus COVID-19? *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2020; 80: 292-294.
- Giamarellos-Bourboulis, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. 2020 octubre 5; 183: 315-323.
- Escobara L, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PNAS*. 2020 noviembre 3; 117(44): 27741-27742.
- Moorlag, et al. Safety and COVID-19 Symptoms in Individuals Recently Vaccinated with BCG: a Retrospective Cohort Study. *Cell Reports Medicine*. 2020 agosto 25; 1: 100073.