

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

EFICACIA DE LA VACUNA DE BCG Y FACTORES QUE
PUEDEN MODIFICAR LA MISMA
REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

ABIGAIL CASAS MUÑOZ

TUTOR: DRA. MERCES MACÍAS PARRA

MÉXICO

MMIX



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA DE LA VACUNA DE BCG Y FACTORES QUE
PUEDEN MODIFICAR LA MISMA
REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS**

DEDICATORIA

A mi Dios en quien todo lo puedo y siempre me fortalece,
A los padres que Dios me brindó que fueron la base de mi formación,
A los preciosos hijos que Dios me presta Jazmín y Alberto, porque son mi motor
de todos los días,
A Alberto que ha sido parte importante y apoyo en mi vida,
A mis maestros y tutores que me han brindado su apoyo y conocimiento,
Al Instituto Nacional de Pediatría y a todos sus pacientes, porque en él y con ellos
aprendí la especialidad que ahora practico.

CONTENIDO

INDICE

- I. Resumen
- II. Antecedentes
 - a. Planteamiento del problema
- III. Justificación
- IV. Objetivo
- V. Material y Métodos
 - V.1 Estrategias de búsqueda
 - V.2 Método de revisión
- VI. Resultados
- VII. Discusión
- VIII. Conclusiones
- IX. Bibliografía
 - a. Referencias artículos incluidos
 - b. Referencias artículos no incluidos
- X. Anexos

RESUMEN.

Antecedentes: La tuberculosis (TBC) es un problema de salud pública en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en no desarrollados. La vacuna de BCG (Bacilo Calmet-Guerin) se ha utilizado desde 1921 para prevenir esta enfermedad y a pesar de que se han aplicado aproximadamente más de 3 billones de dosis, a diferentes edades, su eficacia continúa en debate. En una gran variedad y diferentes tipos de estudios la vacuna de BCG ha demostrado un efecto protector que va desde el 0 al 80%. Algunas variables se han relacionado con estas diferencias en los resultados del efecto protector: 1) Tipo de estudio, 2) Características de la enfermedad, 3) Características de la vacuna, 4) Características del huésped y 5) Latitud geográfica.

Justificación: en la literatura hay una gran variedad de resultados sobre la eficacia de la vacuna BCG y los factores que pueden modificar la misma y aún sigue habiendo muchas controversias de su eficacia en la prevención de la tuberculosis, por lo que se requiere realizar una revisión de la literatura que nos muestre la evidencia que existe al respecto.

Objetivos: Identificar el porcentaje de protección que brinda la vacuna de BCG y los factores que pueden modificar este porcentaje.

Estrategia de búsqueda: Se procedió a recabar información presente en las bases de datos en Internet: Pubmed, Lilacs, Artemisa, Imbiomed, utilizando las palabras claves: *BCG vaccine, efficacy, tuberculosis y human.*

Criterios de Selección: Se incluyeron artículos de ensayos clínicos, casos y controles, estudios de cohorte, revisión sistemática, en los que se presentaran detalles sobre la eficacia de la vacunación con BCG, grupos de vacunados y no vacunados y el tipo de enfermedad y/o muerte por la misma.

Resultados: Se incluyeron 7 estudios de revisión sistemática, 11 ensayos clínicos, 3 casos y controles. Encontramos que el efecto protector general fue de 50% (rango 0% a 100% contra las infecciones por TBC. Los promedios del porcentaje de protección varían de acuerdo al tipo de enfermedad, para TBC pulmonar (rango -0.1 a 79%) así como meningitis tuberculosa (rango de 64 a 91%

de efecto protector), enfermedad diseminada (rango de 78% a 93%) y muerte (rango de 71-96%). De los factores encontrados que modifican la eficacia, lo más relevante es que la edad de vacunación no fue un predictor significativo de la eficacia de BCG. La latitud geográfica y el puntaje de validez de los datos si tienen influencia sobre el porcentaje de eficacia de la vacuna de BCG causando una varianza de la eficacia de 40 a 66% entre los estudios.

Conclusiones: la eficacia de la vacuna de BCG demuestra que la vacunación de los lactantes con BCG reduce el riesgo de TBC, meningitis tuberculosa, TBC diseminada y muerte por TBC.

ANTECEDENTES.

La tuberculosis (TBC) es conocida desde el hombre primitivo. Con la aparición de las primeras ciudades aumentó el riesgo de transmisión; sin embargo, la TBC se hizo epidémica solo con la aparición de la sociedad industrial cuando se dieron las dos condiciones importantes para su desarrollo: el hacinamiento que favorece el contagio y las malas condiciones de vida que disminuyen la inmunidad y facilitan el paso de infección a enfermedad⁽¹⁾.

Es un problema de Salud Pública tanto en los países desarrollados como en los no desarrollados con un mayor impacto en éstos últimos. La OMS estima que una tercera parte de la población mundial (2 billones) está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, y que al año se producen aproximadamente de 8 a 10 millones de casos nuevos y alrededor de tres millones de muertes por esta causa.⁽²⁾

En 1993 la Organización Mundial de la Salud declaró a la tuberculosis como “una emergencia sanitaria mundial”. En el año 2003 esta declaración cumplió su décimo aniversario, manteniéndose vigente.^{(1)”}.

A pesar de que la vacuna de BCG (Bacilo Calmet-Guerin) se ha utilizado desde 1921 para prevenir esta enfermedad y a pesar de que se han aplicado aproximadamente más de 3 billones de dosis, a diferentes edades, su eficacia continúa en debate.⁽³⁾ Los estudios de eficacia de la vacuna de BCG para la protección de las formas generalizadas como localizadas de la enfermedad han evidenciado diferencias significativas que varían entre el 0% y 100%. Para explicar estas diferencias se han considerado factores como tipo de vacuna, edad de aplicación, situación geográfica, características étnicas y tipo de enfermedad tuberculosa (pulmonar o extrapulmonar); sin que exista hasta el momento una conclusión al respecto y aún quedan sin resolver algunas preguntas sobre la vacuna de BCG que incluyen su eficacia total, la duración de la inmunidad protectora, y cómo algunos factores afectan la protección.⁽³⁾

El objetivo de esta revisión, es mostrar la evidencia de la literatura sobre la eficacia de la vacuna de BCG y los factores que se han asociado y/o encontrado que pueden modificar la misma.

Descripción del inmunógeno.

En 1882 Robert Koch descubrió el bacilo que lleva su nombre como agente etiológico de la TBC. Este es un parásito estricto por lo cual su transmisión es directa de persona a persona, no tiene toxinas conocidas por lo que puede persistir en bacteriostasis por largos períodos en el interior de las células, es aerobio, de multiplicación lenta y con numerosos antígenos capaces de despertar una gran variedad de respuesta inmunológicas en el huésped.⁽¹⁾

Constituido por múltiples epítopes o determinantes antigénicos⁽⁴⁾, la mayor parte de ellos parecen estar en la pared celular pero algunos derivan de proteínas citoplasmáticas denominadas proteínas de escape porque se escapan al medio extracelular durante la multiplicación de la micobacteria. Presenta otros antígenos llamados inmunodominantes o de virulencia del bacilo tuberculoso, asociados algunos de ellos a las denominadas proteínas de choque.

El inmunógeno de la BCG corresponde a la cepa bovina atenuada por Calmette y Guerin, quienes iniciaron sus estudios sobre la vacuna en 1908. La cepa fue atenuada después de 230 trasposos a medios de cultivo con bilis de buey y papa glicerizada^(5,7), en un proceso que duró 13 años. Los cambios genotípicos durante este período no pueden ser ahora definidos. La primera vez que se utilizó la vacuna de Calmette y Guerin fue en 1921 por Weill Halle y desde entonces se ha aplicado a más de un billón de personas en diferentes edades. La cepa fue conservada en el Instituto Pasteur de París y repiques de la misma han sido distribuidos a numerosos laboratorios interesados en producir la vacuna para su población. La cepa original se perdió en la primera Guerra Mundial y por ello han sido necesarios pasajes seriados para mantener la viabilidad. Los diferentes laboratorios han mantenido la producción de lotes liofilizados para minimizar la

variación genética que es inevitable en los cultivos seriados⁽⁸⁾. La producción de las cepas generalmente llevan el nombre de la ciudad en la cual está localizado el laboratorio, así no hay una vacuna BCG sino docenas de vacunas hijas⁽⁹⁾. Ante el temor de que la cepa pueda mutar recuperando su virulencia, se conserva por lotes y liofilizada, ofreciendo mayores garantías de una actividad biológica estable; el producto se presenta en forma de polvo o pellet y tiene una vida útil de un año o más, lo que permite el control de cada lote antes de su empleo⁽¹⁰⁾. Se han encontrado algunas diferencias genéticas en algunas preparaciones de BCG, por ejemplo la presencia del gen MPB 64 purificado en la cepa de Tokio (Japón) ausente en otras cepas de vacuna⁽⁶⁾.

La cepa utilizada en la vacuna sigue el mismo trayecto que seguiría el bacilo tuberculoso. Una vez que ha sido fagocitado por los macrófagos alveolares, es transportado por los linfáticos a los ganglios hiliares, en donde los macrófagos infectados les presentan a las células T algunos de los variados antígenos que tienen las micobacterias. Estos linfocitos contienen numerosos receptores en su membrana, algunos de los cuales pueden reconocer y corresponder a la configuración molecular de alguno de los antígenos de la micobacteria. Cuando esto ocurre y ambas células comparten los mismos antígenos de histocompatibilidad, el linfocito es estimulado liberando IL-1 que determina la proliferación de linfocitos T antígenos específicos, por otro lado los macrófagos liberan IL-1 que activa a los linfocitos haciéndolos expresar receptores para la IL-2. Se produce una transformación blástica de linfocitos CD4, capaces de reconocer al mismo antígeno. Los linfocitos activados liberan linfoquinas que activan los macrófagos alveolares para la destrucción de los bacilos intracelulares⁽¹⁾.

La inmunización tiene por objeto provocar una “infección controlada” con bacilos incapaces de producir lesiones progresivas en el hombre, pero que mantienen su capacidad antigénica para aumentar la resistencia específica del huésped ante una infección con bacilos virulentos. Los linfocitos activados y estimulados por la cepa de la vacuna, transforman una respuesta local en sistémica guardando memoria de las sustancias que iniciaron el proceso. Estos linfocitos sensibilizados

pueden detectar una nueva infección por bacilos de Koch induciendo la activación de macrófagos que adquieren en forma acelerada la capacidad de destruirlo. Este tipo de respuesta que incluye la sensibilización de los linfocitos T y la activación de macrófagos corresponde a una reacción de hipersensibilidad retardada ⁽⁹⁾.

Eficacia de la vacuna de BCG

La eficacia de la vacuna se mide por el porcentaje de reducción de la enfermedad en individuos vacunados y atribuido a la vacunación. Existe una gran variedad de publicaciones que incluyen diferentes tipos de estudios, para evaluar la eficacia de la vacuna de BCG como: meta-análisis, ensayos clínicos controlados, estudios de casos y controles, cohortes, estudios prospectivos, artículos de revisión, artículos originales, estudios de contactos caseros, etc., lo que genera una gran variación y dificultad para comparar los resultados.

La eficacia protectora de la vacuna BCG en las diferentes publicaciones muestra variaciones significativas fundamentalmente en relación a las siguientes variables:

-Tipo de Estudio:

Ensayos clínicos con asignación aleatoria y alterna.

Estudios de casos y controles

Estudios de cohorte

Estudios de contactos caseros

-Características de la Enfermedad:

TBC en todas sus formas, TBC pulmonar, TBC meníngea, TBC diseminada

Muerte por TB

-Características de la vacuna.

Diferencias en el tipo de cepa

Vía de aplicación

Dosis aplicada

Cobertura de vacunación con BCG

-Características del huésped:

Edad, estado de nutrición, presencia o no de comorbilidad

Respuesta del huésped

Exposición ambiental a micobacterias

-Región geográfica:

Latitud geográfica (con respecto a la distancia con el ecuador) ^(3,11,39)

Protección contra otras enfermedades

La BCG se utiliza desde 1921 en la prevención de la TBC y se aplica para la inmunoestimulación en las neoplasias a partir de la década de los 60. Desde 1970 se ha encontrado que la vacuna de la BCG es también efectiva contra otras enfermedades ocasionadas por micobacterias, en particular para la prevención de la lepra en los contactos de este tipo de pacientes.^(32,39) Cuatro estudios controlados y aproximadamente 10 estudios observacionales han evidenciado que la BCG protege contra la lepra en un 20 a 80%. La eficacia más alta se reporta en Africa (Uganda, Kenya)^(33,34)

También hay evidencia de que la BCG protege contra la úlcera Burulli (infección por *M. Ulcerans*) y contra enfermedades glandulares atribuidas a diferentes tipos de micobacterias y en el tratamiento de ciertas condiciones en particular en el cáncer de vejiga; pero estos son usos a pequeña escala e irrelevantes para el control de la enfermedad micobacteriana^(35,39).

Controversias

Existe controversia en relación a la aplicación rutinaria de BCG. En Estados Unidos por ejemplo, la TBC ha sido suficientemente bien controlada por otras medidas preventivas distintas a la vacuna BCG, aunque con el VIH y SIDA ha habido un resurgimiento y se han visto en la necesidad de tomar en consideración esta enfermedad y las medidas para prevenirla. El informe conjunto de los comités asesores para la eliminación de la TBC y la utilización de vacunas de los Estados Unidos convocado por el Centro para el Control de Enfermedades, en relación con la eficacia de la BCG en la protección contra la TBC, concluye que a la luz de la

evidencia disponible la eficacia de la vacuna para prevenir formas severas extrapulmonares de TBC en niños es alta, mayor del 80%, sin embargo la evidencia que muestran los estudios publicados no permite clasificar la eficacia de la vacuna en la prevención de la TBC pulmonar en adolescentes y adultos; tampoco en trabajadores de la salud ni los efectos de la cepa administrada y a la edad de vacunación en la eficacia de la BCG⁽³⁷⁾.

En 1930 después de la llamada tragedia de Lubeck en donde por error 251 recién nacidos fueron vacunados con una cepa virulenta falleciendo 72 de ellos, ha seguido un largo proceso que aún no termina, para demostrar su eficacia. Desafortunadamente no existe ningún modelo animal o *in Vitro* que permita estudiar los efectos de la vacuna, tampoco se puede medir en el hombre directamente la respuesta inmunológica que produce la BCG; PPD es un marcador de hipersensibilidad retardada pero no necesariamente de inmunidad protectora.⁽¹⁾

Aplicando el concepto riesgo-beneficio, hace algunos años Suecia decidió suspender la vacunación BCG a los recién nacidos. Inmediatamente aumentó en seis veces la incidencia de tuberculosis en los lactantes y aparecieron unos pocos casos de meningitis tuberculosa y adenitis secundarias a micobacterias no tuberculosas en niños menores⁽³⁶⁾.

Aunque se ha demostrado que la aplicación de la BCG al nacer brinda protección frente a las formas de TBC infantil, dicha vacuna sólo ofrece una protección limitada frente a los tipos de TBC infantil que ataca a los adultos, y no hay evidencia de que la revacunación sea eficaz.⁽³⁹⁾

El futuro

La BCG es un inmunógeno altamente complejo que induce una respuesta inmune compleja. La meta actual de las investigaciones se centra en el esfuerzo por encontrar una vacuna contra la TBC mejor que la BCG; se buscan antígenos

micobacterianos que sean más inmunógenos o con derivados de péptidos sintéticos, se busca desarrollar una subunidad o epítoto específico que produzca una respuesta inmune específica contra la tuberculosis y los investigadores trabajan arduamente en técnicas de ingeniería genética⁽¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Se requiere de una revisión sistematizada de la literatura, para conocer la evidencia que existe sobre la eficacia de la vacuna de BCG y los factores que pueden modificar la misma.

Estructura PICO de la pregunta de investigación:

P: En pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes

I:Cuál es la eficacia de la vacuna de BCG

C: y que tanto influyen los factores que pueden modificarla: tipo de estudio, características de la enfermedad, características de la vacuna, características del huésped, respuesta del huésped, región geográfica

O: ¿La vacuna realmente protege contra la enfermedad?

OBJETIVO.

Identificar el porcentaje de protección que brinda la vacuna de BCG y los factores que pueden modificar este porcentaje.

JUSTIFICACIÓN.

La vacunación constituye una de las estrategias que mayor costo beneficio han evidenciado en la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles, en la literatura hay una gran variedad de resultados sobre la eficacia de la vacuna BCG y los factores que pueden modificar la misma y aún sigue habiendo muchas controversias de su eficacia en la prevención de la tuberculosis que es una enfermedad que continúa siendo un problema de salud pública mundial, por lo que se requiere realizar una revisión de la literatura que nos muestre la evidencia que existe al respecto.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño

Tipo de Estudio: Revisión cualitativa de la bibliografía.

Estrategia de búsqueda

Se procedió a recoger la información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos en Internet: Pubmed, Lilacs, Artemisa, Imbiomed, utilizando las palabras claves: *BCG vaccine, efficacy, tuberculosis y human.*

Se limitó a humanos, idioma inglés y español. Los artículos se clasificaron de acuerdo al nivel de evidencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión.

Se incluirán artículos cuyo diseño metodológico sea ensayos clínicos, casos y controles, estudios de cohorte, revisión sistemática, en los que se presentaran detalles sobre la eficacia de la vacunación con BCG, grupos de vacunados y no vacunados y el tipo de enfermedad y/o muerte por la misma. Realizado en niños, adolescentes y adultos. Sin limitación por tiempo o idioma.

Medidas de impacto.

Primaria: los artículos que se incluirán deben reportar preferentemente los detalles de la vacunación con BCG, establecer dos grupos: vacunados y no vacunados y el tipo de enfermedad y desenlace de la misma, vigilancia y seguimiento.

Secundarias: identificación y/o descripción de los factores que modifican la eficacia.

Criterios de exclusión.

Se excluirán aquellos artículos en los que no se puedan separar los datos de la población de interés.

Métodos de Revisión:

Se realizó cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección, logrando establecer al final una revisión cualitativa de la literatura

Descripción de los estudios:

Se buscó con las palabras claves: *BCG vaccine, efficacy, tuberculosis y human*, se delimitó a solo humanos. Se encontraron en Pubmed, 733 artículos de eficacia de vacuna de BCG contra tuberculosis en humanos, al limitarlo quedaron solo 24 artículos. No se encontraron artículos en Lilacs, Artemisa, Imbiomed. Se incluyeron 7 estudios de revisión sistemática, 11 ensayos clínicos, 3 casos y controles. Se excluyeron 3 artículos, 2 de revisión sistemática y 1 ensayo clínico.

Tipos de Medidas de Resultados:

Se incluyeron todos los artículos que cumplieron los criterios de inclusión señalados en este documento sobre la eficacia de la vacuna de BCG.

Artículos incluidos: Colditz GA⁽³⁾, Shapiro C⁽¹³⁾, Tripathy SP⁽¹⁴⁾, Rosenthal SR⁽¹⁵⁾, Rodrigues LC⁽¹⁶⁾, Sutherland I⁽²⁵⁾, Colditz GA⁽²⁷⁾, Smith PG⁽²⁸⁾, Madras⁽²⁹⁾, Clemens JB⁽³⁰⁾, Karonga⁽³²⁾, Stanley SJ⁽³³⁾, Orege PA⁽³⁴⁾, Romanus V⁽³⁶⁾, Barreto⁽³⁹⁾, Aronson N⁽⁴⁰⁾, Brewer TF⁽⁴¹⁾, Hawkrige⁽⁴²⁾, ICMR⁽⁴³⁾, Hawkrige⁽⁴²⁾, Hawkrige⁽⁴³⁾, Trunz BB⁽⁴⁴⁾, Wilson ME⁽⁴⁵⁾

Estudios Excluidos:

Se excluyeron aquellos artículos que eran: Reportes publicados en animales o no tuvieron los criterios de inclusión. Artículos excluidos: Padungchan S⁽⁴⁶⁾, Bagshawe A⁽⁴⁷⁾, D'Arcy P⁽⁴⁸⁾, Udani PM⁽⁴⁹⁾.

RESULTADOS.

En el presente trabajo se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura en la cual 24 artículos cumplieron los criterios de selección.

Estos estudios incluyeron un total de 867,265 pacientes.

No existió desacuerdo con la inclusión/exclusión de los artículos, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos. Los datos disponibles se agruparon y analizaron como se presenta a continuación, de acuerdo a las variables descritas en los antecedentes encontrados en la información existente para evaluar la eficacia de la vacuna de BCG.

1) Tipos de estudio

En 10 estudios de casos y controles revisados por Smith 1987⁽²⁸⁾ se mostró que la eficacia de BCG en la prevención de TBC, oscilaba entre el 2% y el 90%. Lo que contrasta con los resultados en el estudio de Madras (Tabla No. 1)⁽²⁹⁾ en el cual la vacuna de BCG falló en mostrar algún beneficio contra la tuberculosis pulmonar, aunque dicho estudio fue ampliamente criticado, ya que el seguimiento se llevó a cabo a intervalos de 2.5 años, la detección de los casos en niños se basó completamente en los síntomas de tos seguido por una prueba de esputo y el pico de la incidencia no fue el usual en el grupo de adultos jóvenes sino en los individuos más grandes. Pese a estos resultados la vacunación con vacuna de BCG continúa siendo recomendada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y se utiliza en la mayoría de los países en el mundo.⁽³⁾

Con la información proporcionada por el meta-análisis de Colditz y cols.,(tablas 1 y 2)⁽³⁾ en 1994, de una revisión de 1264 artículos, incluyó solamente estudios con asignación aleatoria de grupos comparables que recibieron y no recibieron vacuna de BCG (en total 26, 14 ensayos prospectivos y 12 estudios de casos y controles). Se mostró en los ensayos clínicos que el RR (riesgo relativo) de TBC fue de 0.49 (Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.34 a 0.70) para los que recibieron vacuna

comparado con los que no la recibieron (efecto protector del 51%). En los estudios de casos y controles, el OR para TBC fue de 0.50 (IC 95%, 0.39 a 0.64) o un efecto protector de 50%. Siete ensayos clínicos reportaron la muerte por TBC, mostrando un efecto protector de la vacuna de BCG de 71% (RR, 0.29; IC 95%, 0.16 a 0.53) y cinco estudios que reportaron meningitis mostraron un efecto protector de la vacuna de BCG de 64% (OR, 0.36; IC 95%, 0.18 a 0.70). Con lo que se mostró que existe una protección global del 50% especialmente en niños y adolescentes y en las formas graves. La protección contra muerte por TBC (71%), meningitis (64%) y enfermedad diseminada (78%, OR 0.22 con IC 95%, 0.12 a 0.42)) es más alta que para el total de casos de TBC (50%), aunque este resultado podría reflejar un menor error en la clasificación de la enfermedad más que de mayor eficacia de BCG.⁽³⁾

Brewer⁽⁴¹⁾ revisó el meta-análisis de Colditz de 1264 artículos de los que se seleccionaron 70 estudios para evaluar la eficacia de la vacuna de BCG para prevenir TBC. Incluyó 26 estudios que con la vacunación con BCG redujeron significativamente el riesgo de TBC en promedio 50%. Este nivel de protección persistió a través de un número de subgrupos definidos por edad de vacunación y diseño del estudio. La vacunación con BCG estuvo significativamente asociada con la reducción en la incidencia de TBC pulmonar y extrapulmonar, como se observa en la Tabla No. 3.

Un meta-análisis de cinco estudios aleatorizados y controlados y ocho estudios de casos y controles muestran una protección del 80%⁽¹⁶⁾, confirmado por un meta-análisis de protección con vacunación en la infancia por Colditz⁽²⁷⁾, quien reportó el Riesgo Relativo (RR) u odds ratio (OR) para tuberculosis en lactantes vacunados contra no vacunados como la medición de la eficacia. Un método de efectos aleatorizados estimó el peso promedio de RR y OR de los datos extraídos de los ensayos clínicos y estudios de casos y controles. El efecto protector general contra TBC fue de 0.74% (IC 95%, 0.62 a 0.83) en los cuatro ensayos clínicos aleatorizados y de 0.52 (IC 95%, 0.38 a 0.64) para 9 estudios de casos y

controles. 5 estudios reportaron muertes por TBC, mostrando un efecto protector de BCG de 0.65% (IC 95%, 0.12 a 0.86), cinco estudios reportaron meningitis con un efecto protector de 0.64 (IC 95%, 0.30 a 0.82), y tres estudios de TBC diseminada mostraron un efecto protector de 0.78 (IC 95%, 0.58 a 0.88). Tres estudios de casos y controles incluyeron resultados separados de casos confirmados de TBC por laboratorio. Estos estudios documentaron un efecto protector de 0.83 (IC 95%, 0.58 a 0.93).

En ocho estudios de la vacuna BCG en humanos (tabla No. 4). Los diferentes resultados en diversas partes del mundo, que varían entre un 0 y un 80% de protección, ponen en evidencia la complejidad epidemiológica de la TBC y cómo estos patrones epidemiológicos varían notablemente de un país a otro y de igual manera la variación en la cepa de la vacuna, su producción y administración y la variación en los parámetros críticos del estudio. Tres estudios muestran una excelente protección (80%), dos estudios una regular protección y cuatro estudios una protección pobre o nula.⁽¹⁾

El rango tan amplio de eficacia mostrado en los anteriores ocho estudios fue analizado y explicado por la distinta potencia de las cepas utilizadas, por las diferencias metodológicas y técnicas, por el diferente criterio de elección de los estudiados y la variable prevalencia de las micobacterias no tuberculosas en las diferentes partes del mundo⁽¹⁾. La infección con estas micobacterias atípicas o ambientales confiere cierto grado de inmunidad frente al contacto con bacilos tuberculosos virulentos y reforzaría el efecto protector de la BCG⁽¹⁾.

La evidencia de protección contra la enfermedad pulmonar en el niño es menos consistente y en la enfermedad pulmonar del adulto la eficacia varía entre el 0 y 80% en diversos estudios que se muestran en la figura No. 1 que muestra la eficacia de la vacuna BCG contra las diferentes formas de TBC y lepra, de ensayos clínicos (CI), casos y controles (CC) y estudios de cohorte (CH) y estudios de los contactos casero (HH).

En el estudio reportado por ICMR⁽⁴³⁾, en el que se incluyeron 13246 sujetos a placebo y 27096 sujetos vacunados con BCG y que no habían tenido infección por TBC o protección por infección no tuberculosa, la incidencia anual de TB fue de 42 por 100,000 en el caso del placebo y de 30 por 100,000 en el caso de los vacunados con BCG, con lo que se observó un efecto protector de 29% (RR ajustado = 0.71, $P=0.5$).

Puntaje de validez del estudio que evalúa la eficacia.

En el meta-análisis de Colditz la latitud geográfica del sitio del estudio y el puntaje de validez del estudio explicó el 66% de la heterogeneidad entre los estudios en un modelo de regresión de efectos aleatorios.⁽³⁾

Clemens y cols⁽³⁰⁾ concluyeron que los estudios que tuvieron la mejor calidad metodológica y precisión estadística mostraron alta eficacia y que los resultados tan divergentes no pueden ser explicados por comportamientos metodológicos o estadísticos.

Con modelo de regresión de efectos aleatorizados en el meta-análisis de Colditz en niños⁽²⁷⁾, el puntaje de validez del estudio explicó el 15% de la heterogeneidad entre los estudios que estimaron el efecto protector, lo que sugiere que entre mejor es el estudio se reporta mejor eficacia.

Año de publicación del artículo que evalúa la eficacia.

Colditz y cols reportaron en su meta-análisis que el año de la publicación explicó el 4% de la heterogeneidad con el modelo de regresión de efectos aleatorios.⁽³⁾

2) Características de la Enfermedad.

Es evidente la eficacia de la BCG en la meningitis tuberculosa y en la tuberculosis miliar, porque evita la diseminación hematogena de la micobacteria.⁽¹¹⁾ Aunque la evidencia de protección contra la enfermedad pulmonar en el niño es menos consistente.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Hay evidencia de protección contra la enfermedad pulmonar por

15 años, sin embargo la ausencia de evidencia de protección después de este tiempo no significa ausencia del efecto.⁽²⁴⁾

Enseguida menciono algunos reportes relevantes de la literatura que incluyeron la eficacia de la vacuna de acuerdo al tipo de protección.

En cuanto al tipo de protección los resultados del meta-análisis de Colditz y cols., fueron los siguientes: siete estudios reportaron muertes por TBC, mostrando un efecto protector de la vacuna de BCG de 71% (RR, 0.29; IC 95%, 0.16 a 0.53) y 5 estudios reportaron tuberculosis meningea mostrando un efecto protector de la vacuna de BCG de 64% (OR, 0.36; IC 95%, 0.18 a 0.70).⁽³⁾ Por lo que concluye que la vacuna de BCG reduce significativamente el riesgo de casos de TBC activa y muertes. La vacuna de BCG protege contra TBC pulmonar así como contra TBC diseminada (efecto protector de 78%), tuberculosis meníngea (efecto protector 64%) y muerte (efecto protector 71%).⁽³⁾

Un estudio reciente sugiere que la BCG puede proteger contra la bacteremia por *M. tuberculosis* en pacientes con sida.⁽²⁶⁾

3) Características de la vacuna.

Aunque no hay claridad y aún está en discusión, la heterogeneidad altamente significativa ($p < 0.00001$) de los resultados de la mayoría de los estudios podría explicarse por la variabilidad biológica de las diferentes cepas^(16,17) y por diferencias de la micobacteria tuberculosa.⁽¹⁸⁾

Esto ocurre posiblemente a mutaciones y diferencias inmunogénicas entre las cepas cultivadas por los diferentes laboratorios y cultivos sucesivos por años, aunque no hay un consenso sobre esto. Inclusive estudios en los que se utiliza la misma cepa de BCG en diferentes países reportan discrepancia en los niveles de protección.⁽³⁹⁾

En el meta-análisis de Colditz y cols., las diferentes cepas de BCG no tuvieron asociación consistente con resultados más o menos favorables en los resultados de los estudios. En algunos estudios se utilizaron diferentes preparaciones de

BCG y diferentes cepas en la misma población y se obtuvieron niveles similares de protección.⁽³⁾

En el estudio de Aronson⁽⁴⁰⁾, no se observó efecto sustancial que afectara la eficacia de la vacuna al ajustar el análisis de acuerdo al tipo de cepa utilizada, se utilizaron 2 cepas de BCG: 317 obtenida de Calmette (Instituto Pasteur, París Francia, 1926) y 575 de Guérin (Instituto Pasteur), ni por la aplicación de una segunda dosis de vacuna.

La BCG antes se distribuía en forma líquida hasta su utilización haciéndola más vulnerable a la acción del calor y la luz solar. La vacuna debe ser transportada y conservada en refrigerador y al abrigo de la luz; el deterioro que pueda sufrir está relacionado con la temperatura y el tiempo de exposición; la luz solar directa e indirecta la inactiva en pocos minutos y los efectos son acumulativos. Una vez reconstituida es más frágil que la forma líquida y por eso debe ser desechado el resto de cada ampolla al interrumpir la jornada de trabajo. Es recomendable el control del número de unidades viables (equivalente aproximado del número de bacilos vivos), tomando muestras en cada una de las etapas: transporte, conservación, reconstitución de la vacuna, remanente del ampolla, en forma periódica, para detectar fallas en cualquier etapa de la cadena⁽¹⁾.

Vía de aplicación

En el estudio reportado por Hawkrige et al.,⁽⁴²⁾ en donde se comparó la incidencia de TBC durante 2 años en lactantes vacunados al nacimiento con BCG intradérmica o BCG subcutánea, la incidencia acumulada de TBC definitiva, TBC probable y TBC posible entre ambos grupos, basado el diagnóstico en hallazgos microbiológicos, radiológicos y clínicos fue de -0.36% (IC 95%, -1.27% a 0.5). No se encontraron diferencias significativas entre las vías en la incidencia acumulada de TBC utilizando un rango de equivalencia de "con 25%". Además no hubo diferencias significativas entre las vías en la incidencia acumulada de efectos adversos (RR 0.98 con IC 95%, 0.91 a 1.06), incluyendo muertes (1.19 , 0.89 a 1.58).

Dosis aplicada

En el análisis multivariado del estudio reportado por ICMR⁽⁴³⁾, al comparar las dos dosis utilizadas (dosis alta 0.1 mg y dosis baja 0.01 mg) se produjo una variación en la estimación de la eficacia, con dosis baja fue de 23% (IC 95% = -15 a 49%, $P=0.2$) y fue de 40% para la dosis alta (IC 95% = 8 a 61%, $P = 0.02$).

Cobertura de la vacunación con BCG.

En el estudio de Trunz⁽⁴⁴⁾, se estimó que 100.5 millones de vacunas de BCG aplicadas en 2002, se prevendrían 29 729 casos de meningitis tuberculosa (centiles 5th-95th, 24 063 a 36 192) en niños durante sus primeros 5 años de vida, ó un caso por cada 3435 vacunaciones (2771-4177), y 11 486 casos de meningitis tuberculosa (7304 a 16 280), ó un caso por cada 9314 vacunaciones (6172 a 13 779). El número de casos prevenidos sería mayor en Asia Sur Este (46%), Africa sub-Sahara (27%), la región del Pacífico oeste (15%) y donde el riesgo de la infección por TBC y cobertura con vacuna es también más alta.

4) Características del huésped.

Edad de vacunación y género

Colditz y cols., en su meta-análisis encontraron que la edad de vacunación no fue un predictor significativo de la eficacia de la BCG. Al utilizar como variable única la media de la edad de vacunación como el único predictor en el modelo de regresión de efectos aleatorios explicó únicamente el 6% de la varianza ($P>.20$).⁽³⁾

En un estudio en Chicago, en el cual se practicó seguimiento durante 23 años a los individuos vacunados con BCG, mostró un 75% de eficacia cuando la vacuna se aplicó por debajo de los tres meses de edad, este estudio sugiere que la revacunación no es necesaria.⁽¹⁵⁾

Aronson reportó que la edad de vacunación no tuvo impacto en modificar la eficacia de la vacuna de BCG.⁽⁴⁰⁾

El análisis multivariado del estudio reportado por ICMR⁽⁴³⁾ mostró de acuerdo al efecto de la edad y género una eficacia de 32% (IC 95% = 3 a 25%, $P = 0.03$), ver tabla No. 5.

Exposición a la luz y estado nutricional

Algunos investigadores han dicho que la exposición a la luz ultravioleta podría ser relevante así como también las diferencias nutricionales entre las poblaciones⁽²³⁾, pero estas afirmaciones no tienen buenas evidencias.

Respuesta del huésped

La presencia de micobacterias ambientales puede interferir con la respuesta a la BCG, como se observa en las regiones más cálidas y húmedas en particular en las zonas rurales en donde la exposición a las micobacterias ambientales es mayor,^(17,18,19, 20) así como por la influencia genética humana que controla los mecanismos de la respuesta celular inmune y que influencia la susceptibilidad a la TBC^(21,22)

5) Latitud geográfica.

En el meta-análisis de Colditz.⁽³⁾ la latitud geográfica del sitio del estudio explicó el 41% de la heterogenicidad entre los estudios en un modelo de regresión de efectos aleatorios. Concluyen que la eficacia de la vacuna de BCG incrementa conforme se incrementa la distancia del ecuador, esto mismo se concluyó en el meta-análisis de Wilson⁽⁴⁵⁾ en donde se comenta que varios factores que varían con la latitud geográfica pueden influenciar la efectividad de la vacuna BCG a través de modificar la susceptibilidad del huésped humano, la patogenicidad del organismo, o la interacción agente-huésped. Estos factores incluyen condiciones socioeconómicas, composición genética de la población, clima, exposición a la luz solar, la dieta y el estado de nutrición, la presencia de micobacterias no tuberculosas en el medio ambiente, seguimiento y vigilancia completos en los estudios de vacuna de BCG, virulencia local de las cepas prevalentes de

Mycobacterium tuberculosis, almacenaje y viabilidad de la vacuna de BCG. En su análisis de regresión de efectos aleatorios en estudios prospectivos, la latitud geográfica aportó el 41% de la varianza entre estudios.

Algunos autores sugieren que la protección podría reflejar la historia natural de la TBC y ser mayor contra la primoinfección y la reactivación de la enfermedad (endógena) que contra la enfermedad atribuida a una reinfección exógena⁽¹²⁾ y por lo tanto mayor en áreas con una incidencia de infección baja. Esta explicación se ajustaría a la baja protección observada en algunos países subdesarrollados pero no explicaría la alta protección observada en algunos indios de Norteamérica con alto riesgo de infección.⁽²⁵⁾

En 1971 Sutherland observó que en áreas con una alta incidencia de TBC en pacientes no vacunados, mostró alta eficacia la BCG y en las áreas con baja incidencia de TBC en no vacunados mostró baja eficacia de la vacuna, sugiriendo que la eficacia del inmunógeno puede ser mayor en las áreas en donde es mayor la TBC que en aquellas en donde es menor; esto sugería que en sujetos vacunados la superinfección con bacilo tuberculoso virulento o con micobacterias puede ser necesaria para mantener o aumentar la protección conferida por la vacuna; lo difícil era demostrar la efectividad de la vacuna en áreas de baja tasa de la enfermedad⁽³¹⁾.

Aunque se ha descrito lo contrario, que la exposición de la población a otras micobacterias puede influir la respuesta inmune del huésped, interfiriendo con la eficacia de la vacuna de BCG.⁽³⁹⁾

DISCUSIÓN.

En los 24 estudios incluidos pudimos constatar la variación metodológica y técnica, diferentes criterios de elección en los pacientes estudiados, diferencias en los tipos de cepas y en las potencias de las mismas. Todos estos factores hacen

que exista variabilidad en el reporte del efecto protector de la vacuna de BCG contra la TBC.

Estas variaciones se pueden observar en los 7 meta-análisis que se incluyeron en esta revisión, en los cuales de un gran número (1264 artículos encontrados), se incluyen solamente de 26 a 70 artículos para analizar que pudieron ser comparables, quedando finalmente en promedio 26 artículos incluidos. Estas características dificultan poder establecer la eficacia real de la vacuna, la cual además se reportan diferentes para TBC en general, TBC pulmonar y extrapulmonar.

Otro factor importante es la variabilidad en el número de pacientes que se evalúan en los diferentes estudios, que va desde 262 a 260,000.

La información obtenida de los estudios revisado sobre la eficacia de la vacuna de BCG demuestra que la vacunación de los lactantes con BCG reduce el riesgo de TBC, meningitis tuberculosa, TBC diseminada y muerte por TBC. El riesgo de desarrollar TBC se redujo en un rango de 50 a 74% de acuerdo a los diferentes tipos de estudio (es mayor en los ensayos clínicos que en los casos y controles). La protección persiste a través de un número de subgrupos definidos por número de años de seguimiento, año de vacunación, localización geográfica y año de la publicación del estudio. Los niveles de protección fueron más altos contra muerte por TBC (71-96%), TBC diseminada (78-93%) y meningitis tuberculosa (64-91%). La estimación del efecto protector combinado y sus Intervalos de Confianza al 95% corresponden al “promedio” de los efectos sobre diferentes tipos de programas de vacunación locales, diferente exposición de las poblaciones a TBC y diferentes reportes de acuerdo al tipo de enfermedad.

Los niveles de protección en estos estudios varían de acuerdo con las características del diseño de investigación tales como el tipo de estudio y su puntaje de validez. Los ensayos clínicos mostraron mayor eficacia que los estudios de casos y controles, en la prevención de casos de TBC, a pesar de que

ambos tipos de estudios muestran un efecto protector. Frecuentemente encontramos que diferentes diseños de estudios producen diferentes resultados. Una desventaja de algunos estudios de casos y controles incluidos en algunos meta-análisis⁽²⁷⁾ determinaron el estado de vacunación por BCG solamente por la presencia o ausencia de cicatriz por BCG,

En cuanto a la latitud geográfica encontramos que los estudios (sobre todo ensayos clínicos) que se realizaron más lejos con respecto al ecuador, demostraron mejor eficacia de la vacuna.

CONCLUSIONES.

Basado en la revisión de los artículos incluidos en esta revisión concluimos que la vacunación con BCG reduce el riesgo de casos de TBC activa y de muertes.

El efecto protector general fue de 50% (rango 0% a 100% contra las infecciones por TBC).

Los promedios del porcentaje de protección varían de acuerdo al tipo de enfermedad, para TBC pulmonar (rango -0.1 a 79%) así como meningitis tuberculosa (rango de 64 a 91% de efecto protector), enfermedad diseminada (rango de 78% a 93%) y muerte (rango de 71-96%).

De los factores encontrados que modifican la eficacia, lo más relevante es que la edad de vacunación no fue un predictor significativo de la eficacia de BCG. La latitud geográfica y el puntaje de validez de los datos si tienen influencia sobre el porcentaje de eficacia de la vacuna de BCG, causando una varianza de 40 a 66% entre los estudios. Entre mejor calidad tenga el estudio mayor es la eficacia presentada y entre más lejos del ecuador se encuentre el sitio geográficamente mejor es el efecto protector de la vacuna BCG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leal Fco. Vacunas en Pediatría. BCG. 2da. Edición, Editorial Médica Panamericana, 2004: 71-90
2. Starke Jeffrey R. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to and From Children and Adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12 (2): 115-123.
3. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, cols. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. Review. *JAMA* 1994, 271 (9):698-702.
4. Young D., et al. Caracterización de antígenos proteicos prominentes de micobacterias. *Bol Unión Int Tuberc Enf Respir* 1991;641(1):49.
5. Grange JM, Gibson J, Osborn TW, Collins CH. What's BCG? *Tubercle* 1983;64:129-139.
6. Li H; Ulstrup JC, Jonassen TO, et al. Evidence for absence of the MPB64 gene in some substrains of *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun.* 1993;(61):1730-4.
7. Guerin C. Early History of BCG. In Rosenthal SR (ed.) *BCG Vaccination against tuberculosis*. Boston: Little Brown; 1957.
8. Guld J. Vaccination against tuberculosis. In: *International Conference on the Application of Vaccines against Viral, Rickettsial and Bacterial Diseases of Man*. PHO, Whashington, D.C. 1971.
9. Plotkin SA, Mortiner RA. *Vaccines*. London: WB. Saunders; 1998;(17):372-386.
10. Oficina Sanitaria Panamericana. "Control de calidad de la vacuna BCG (Reseñas)". *Bol Of Sanit Panam* 1985;(99):415.
11. Balasubramanian V, Wiegshauss EH, Taylos BT, Smith DW. Pathogenesis of tuberculosis; pathway to atypical localization. *Tubercle and lung disease* 1994;75:168-178.
12. Ten Dam HG, Pio A. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. *Tubercle* 1982;63:225-233.
13. Shapiro C, Cook N, Evans D, et al. A case control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Columbia. *Int J Epidemiol* 1985;14:441-6.
14. Tripathy SP. Fifteen year follow-up of the Indian BCG prevention trial. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1987;62:69-72.

15. Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, et al. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago: a twenty year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961;28:622-641.
16. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-1158.
17. Fine PEM. Variation in protection by BCG; implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;346:1339-1345.
18. Hermans PWM, Messadi F, Guebrexabher H, et al. Analysis of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia, Tunisia and the Netherlands: Usefulness of DNA typing for global the tuberculosis epidemiology. *J Infect Dis* 1995;171:1504-13.
19. Edward LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin PPD-B and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:1-132.
20. Paramasivan NC, Govindan D, Prabhakar R, Somasundaram PR, Subbammal S, Tripathy SP. Species level identification of non-tuberculous mycobacteria from south India. *Tubercle* 1985;66:9-15.
21. Brahmajothi V, Pitchappan RM, Kakkanaiah VN, et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in south India. *Tubercle* 1991;72:123-132.
22. Jouangury E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, et al. Partial interferon by receptor 1 deficiency in child with tubercuolid bacillus Calmette Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *Journal of Clinical Investigation* 1997;100:2658-2664.
23. Epstein PR. BCG vaccination and nutrition. *Lancet* 1990;1536-1537.
24. Sterne JAC, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tub Lung Dis* 1998;2:2000-2007.
25. Sutherland I, Springett VH. Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. *Tubercle* 1987;68:81-92.
26. Mash BT, von Regn CF, Edwards J, et al. The risk and benefits of childhood. Bacille Calmette Guerin immunization among adults with AIDS. *AIDS* 1997;11:669-672.
27. Colditz GA, Berkey CS, Mostiller F, et al. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of

tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29-35.

28. Smith PG. Case-control studies of the efficacy of BCG against tuberculosis. In: International Union Against Tuberculosis, ed. *Proceedings of the 26th IUAT World Conference on Tuberculosis and Respiratory Diseases*. Singapore, Japan: Professional Postgraduate Services International; 1987:73-79.
29. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res*. 1980;72(suppl):1-74.
30. Clemens JB, Chuong JJH, Feinstein AR. The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983;(249):236-9.
31. Sutherland I. State of the art in immunoprophylaxis in tuberculosis. In: Chamberlayne EC. (ed). *Status of immunization in tuberculosis in 1971*. Fogarty In Cent Proc No. 14 Department.
32. Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeat BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*. 1996;(348):17-24.
33. Stanley SJ, Howland C, Stone MM, Sutherland I. BCG: vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Cam)* 1981;87:235-248.
34. Orege PA, Fine PEM, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuku P. Case control study of BCG vaccination as a risk factor for leprosy and tuberculosis in Western Kenya. *Int J Lepr* 1993;61(4):542-549.
35. Fine Paul EM, et al. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Department of vaccines and biologicals WHO. Geneva 1999. www.who.int/vaccine_research/documents/en/bcg-vaccines.pdf.
36. Romanus V. Tuberculosis in bacillus Calmette-Guerin immunized and nonimmunized children in Sweden: a ten year evaluation following cessation of general bacillus Calmette-Guerin immunization of the newborn in 1975. *Pediatr Infect Dis J* 1987;(6):272-280.
37. CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. En: *MMWR*. April 26. 1996. Vol. 45. No. RR-4. 6-7.
38. OMS. Alto a la TB desde su origen. Informe sobre la epidemia de la tuberculosis. 1995. Resumen. Programa global contra la tuberculosis.7.

39. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *Jornal de Pediatria* 2006;82(3 Suppl):S45-S54.
40. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives. A 60-Year Follow-up Study. *JAMA* 2004;291(17):2086-2091.
41. Brewer TF. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guérin Vaccine: A Meta-Analysis of the Literature. *CID* 200;31(Suppl 3):S64-7.
42. Hawkridge A, Hatherill M, Little F, Goetz MA, Barker L, Mahomed H, et al. Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomised trial. *BMJ* 2008;337:2052-9.
43. Tuberculosis Reserch Centre (ICMR). Influence of sex, age & nontuberculous infection at intake on the efficacy of BCG: re-analysis of 15-year data from a double blind randomized control trial in south India. *Indian J Med Res* 123, 2006;123:119-124.
44. Trunz BB, Fine P, DPhil C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173-1180.
45. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccine. *Clin Infect Dis.* 1995;20(4):982-91.

Bibliografía no incluida:

46. Padungchan S, Konjanart S, Kasiratta S, Daramas S & Ten Dam HG. The Effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. *Bulletin of the World Health Organization*, 1986;64(2):247-258.
47. Bagshawe A, Scott GC, Russell DA, Wigley SC, Merianos A & Berry G. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-79. *Bulletin of the World Health Organization*, 1989;67(4):289-299.
48. D'Arcy P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *BMJ*, 1977;2:293-295.
49. Udani PM. BCG vaccination in India and tuberculosis in children: newer facets. *Indian J Pediatr*, 1994;61(5):451-62.

ANEXOS

Tabla No. 1 Reporte de estudios clínicos que estiman la eficacia de la vacuna de BCG contra casos de TBC y muerte por TBC utilizados en el meta-análisis de Colditz⁽³⁾.								
Fuente	Población		Casos de TBC			Muertes por TBC		
	BCG	No BCG	BCG	No BCG	RR	BCG	No BCG	RR
Ferguson y Simes, 1949	306	303	6	29	0.20	2	9	0.22
Vandiviere et al, 1973	2545	629	8	10	0.20
Hart y Sutherland, 1977	13 598	12 867	62	248	0.24
Rosenthal et al, 1961	1716	1665	17	65	0.25	1	6	0.16
Rosenthal et al, 1960	231	220	3	11	0.26	0	4	0.12
Aronson+, 1948	123	139	4	11	0.41	0	4	0.14
Stein y Aronson, 1953	1541	1451	180	372	0.46
Coetzee y Berjak, 1968	7499	7277	29	45	0.63
Comstock et al, 1974	50 643	27 338	186	141	0.71	8	12	0.36
Frimodt-Moller et al, 1973	5069	5808	33	47	0.80
Comstock et al, 1976	16 913	17 854	27	29	0.98
Madras, 1980	88 391	88 391	505	499	1.01
Comstock y Webster, 1969	2498	2341	5	3	1.56
Aronson et al, 1958	1541	1451	13	68	0.18
Levine y Sackett, 1948	566	528	8	8	0.93
RR general (con IC 95%)			0.49 (0.34-0.70)			0.29 (0.16 – 0.53)		

*RR indica el Riesgo Relativo

+ Estudios en lactantes

Tabla No. 2 Estudios de Casos y controles de la eficacia de la vacuna de BCG y el total de TBC del meta-análisis de Colditz ⁽³⁾					
Fuente	Casos		Controles		Odds Ratio
	BCG	No BCG	BCG	No BCG	
Houston et al, 1990	65	78	148	103	0.58
Miceli et al, 1988	50	125	519	356	0.27
Mynit et al, 1987	162	149	977	559	0.62
Sirinavin et al, 1991	57	18	189	18	0.17*
Young y Hershfield, 1986	35	36	163	50	0.39*
Rodrigues et al, 1991	57	54	356	199	0.51*
Packe y Innes, 1988	62	46	336	96	0.36
Putrali et al, 1983	59	44	281	131	0.63
Shapiro et al, 1985	38	140	247	73	0.84
Patel et al, 1991	57	82	140	156	0.79*
Odds ratio general (con IC 95%)					0.50 (0.39-0.64)

* El Odds ratio está basado en el análisis tomado del estudio original

Tabla No. 3 Reporte de estudios clínicos incluidos en el meta-análisis de Brewer⁽⁴¹⁾ que estiman la eficacia de la vacuna de BCG contra casos de TBC y muerte por TBC.								
Fuente	Población		Casos de TBC			Muertes por TBC		
	BCG	No BCG	BCG	No BCG	RR	BCG	No BCG	RR
Aronson ^a , 1948	123	139	4	11	0.41	0	4	0.14
Ferguson y Simes, 1949	306	303	6	29	0.20	2	9	0.22
Rosenthal ^b et al, 1960	231	220	3	11	0.26	0	4	0.12
Hart y Sutherland, 1977	13,598	12,867	62	248	0.24	NR	NR	NR
Frimodt-Moller et al, 1973	5069	5808	33	47	0.80	NR	NR	NR
Stein y Aronson, 1953	1541	1451	180	372	0.46	NR	NR	NR
Vandiviere et al, 1973	2545	629	8	10	0.20	NR	NR	NR
Madras ^c , 1980	88,391	88,391	505	499	1.01	NR	NR	NR
Coetsee ^d y Berjak, 1968	7499	7277	29	45	0.63	NR	NR	NR
Rosenthal ^e et al, 1961	1716	1665	17	65	0.25	1	6	0.16
Comstock et al, 1974	50,643	27,338	186	141	0.71	8	12	0.36
Comstock y Webster ^f , 1969	2498	2341	5	3	1.56	NR	NR	NR
Comstock et al ^f , 1976	16,913	17,854	27	29	0.98	NR	NR	NR
Aronson et al ^g , 1958	1541	1451	13	68	0.18
Levine y Sackett ^h , 1948	566	528	8	8	0.93
RR general (con IC 95%)			0.49 (0.34-0.70)					

^aEstudio en lactantes

^bContactos caseros de TB

^cBase de datos de 7.5 años de seguimiento de la población entera. Ellos estimaron el número de población porque no estaban reportadas.

^dMineros aleatorizados durante el 3 año del estudio tuvieron un periodo de seguimiento truncado; los autores utilizaron personas-año de seguimiento para estimar el total del tamaño de la muestra.

^eContactos caseros sin TB

^fNo se reportó el tamaño de la muestra en seguimiento. Los autores asumieron que el seguimiento fue comparable entre los grupo vacunados y no vacunados.

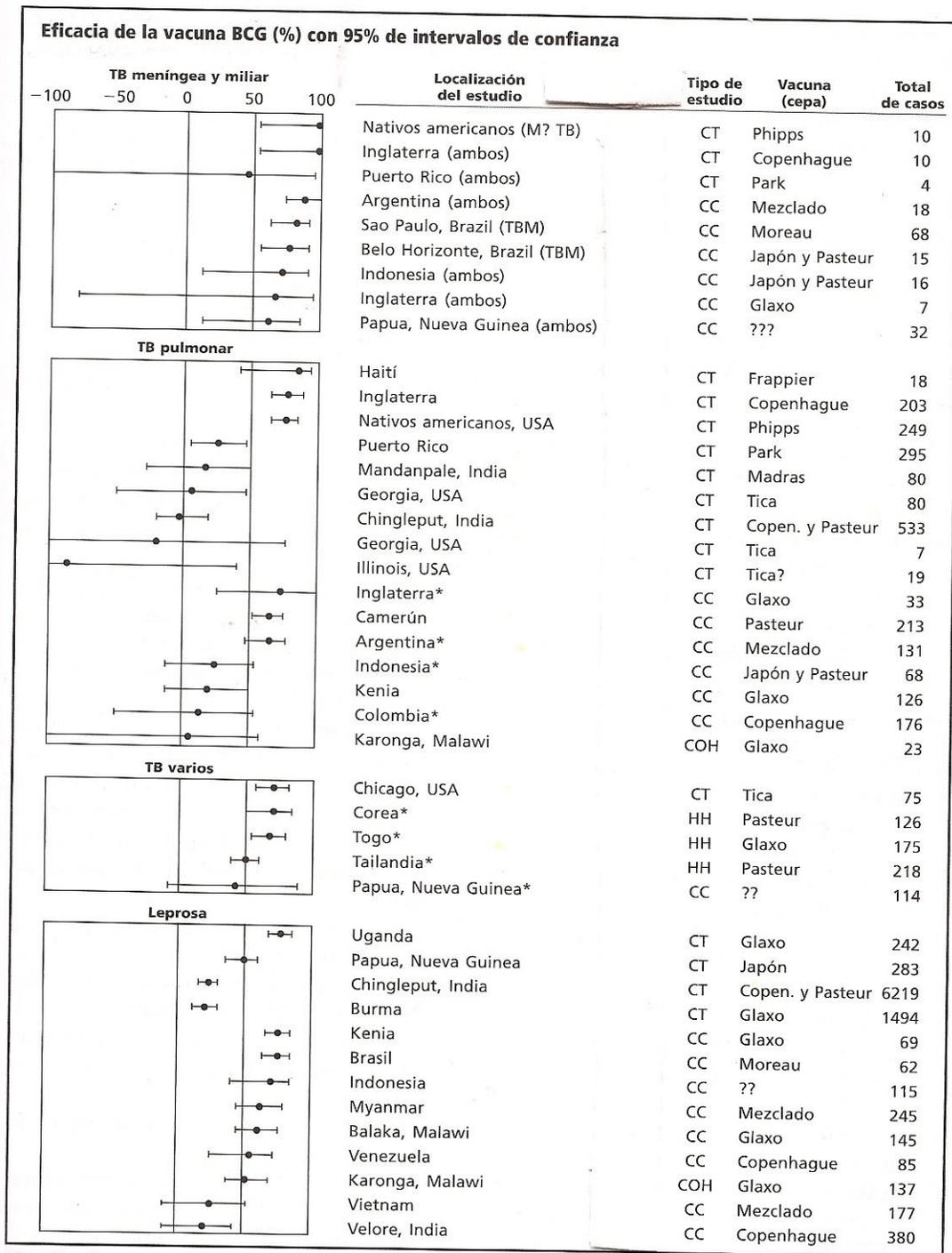
^gEste reporte de muertes está basado en el mismo estudio de Stein y Aronson.

^hDatos recopilados después de 1932.

Tabla No. 4 Efecto protector de la vacunación con BCG. Ensayos controlados⁽¹⁾				
Población Fecha	Número personas	Edades	Duración observación	Efecto protector
Indígenas de América del Norte 1935-1938	3,008	0 a 20 años	9 a 11 años	80%
Chicago. Población alto riesgo 1937-1948	3,381	0 a 3 meses	12 a 23 años	75%
Georgia. USA Escolares 1947	4,839	6 a 17 años	20 años	Nulo
Puerto Rico Población general 1949-1951	77,972	1 a 18 años	5,5 a 7,5 años, media: 6.3	31%
Georgia. USA. Alabama Población general 1950	34,767	5 años y más	14 años	14%
Gran Bretaña Población urbana 1950-1952	54,239	14 y 15 años	15 años	78% (84-63%)
Madanaple Sur India Población rural 1950-1955	10,877	Todas las edades	9 a 14 años, media:12.3	31%
Chingleput. Sur India Población rural 1968-1971	260,000	Todas las edades	15 años	Nulo

Tabla No. 5⁽⁴³⁾ Incidencia anual de TBC por edad, género y estado de vacunación con BCG (en un periodo de 15 años)						
N (las 3 series)			Incidencia anual de TBC (por 100,000)*			
			Placebo	Series de BCG		
				Ambas dosis	Dosis baja	Dosis alta
	Total	109,863	54	56	55	56
Género	Masculino	50715	70	74	72	76
	Femenino	59148	38	37	38	36
Edad al ingreso (años=)	0-4	30710	20	16	17	15
	5-9	30271	43	16	17	15
	0-9	60981	30	24	24	23
	10-14	20186	85	80	70	90
	15-24	13571	96	124	116	132
	25-44	10776	83	102	109	95
	<u>>45</u>	4349	91	104	128	80
	Periodo (año)	0-2.5	109863	12	21	22
	2.5-5	101487	20	44	52	36
	5-7.5	96238	44	33	26	40
	7.5-10	90826	77	56	57	56
	10-12.5	83339	84	72	79	65
	12.5-15	73923	85	108	94	122
* Incidencia anual de cutivos positivos para tuberculosis, independientemente del esputo						
Ninguno de los contrastes entre las series de los vacunados con BCG y placebo fueron significativos						

Figura No. 1⁽¹⁾ Estimación de la eficacia de la vacuna de BCG contra las diferentes formas de TBC de ensayos clínicos (CI), casos y controles (CC), cohorte (CH) y estudios de los contactos caseros (HH).



*Estudios de enfermedad pulmonar en niños