

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La vacuna BCG proporciona beneficios adicionales en entornos de alta morbilidad neonatal

Ortega Páez E¹, Esparza Olcina MJ²

¹Pediatra. UGC de Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

²Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en español: vacuna BCG; recién nacido; enfermedades infecciosas; inmunidad innata.

Palabras clave en inglés: BCG vaccine; newborn; infectious diseases; immunity, innate.

Fecha de recepción: 28 de noviembre de 2021 • **Fecha de aceptación:** 14 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del artículo: 22 de diciembre de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:45.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Esparza Olcina MJ. La BCG proporciona beneficios adicionales en entornos de alta morbilidad neonatal. Evid Pediatr. 2021;17:45.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:45>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

La vacuna BCG proporciona beneficios adicionales en entornos de alta morbimortalidad neonatal

Ortega Páez E¹, Esparza Olcina MJ²

¹Pediatra. UGC de Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

²Pediatra de Atención Primaria. Madrid. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Artículo original: Prentice S, Nassanga B, Webb EL, Akello F, Kiwudhu F, Akurut H, *et al.* BCG-induced non-specific effects on heterologous infectious disease in Ugandan neonates: an investigator-blind randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:993-1003.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna bacilo de Calmette-Guérin (BCG), administrada en las primeras 24 horas de vida, reduce la incidencia de infecciones por todas las causas, principalmente en varones menores de 2500 gramos. Su priorización en entornos de alta morbimortalidad neonatal es una medida con beneficios en términos de salud pública.

Comentario de los revisores: la vacuna BCG, administrada al nacimiento, comparada con la aplicación a la sexta semana de vida, disminuye la tasa de infecciones no relacionadas con la tuberculosis. Esto es especialmente relevante en los países con escasos recursos sanitarios.

Palabras clave: vacuna BCG; recién nacido; enfermedades infecciosas; inmunidad innata.

The BCG vaccine provides additional benefits in high neonatal morbimortality backgrounds.

Abstract

Authors' conclusions: the BCG vaccine administered in the first 24 hours of life reduces the incidence of all cause infections, especially in males less than 2500 grams. Its prioritization in high neonatal morbimortality settings might have significant public-health benefits.

Reviewers' commentary: BCG vaccine at birth compared to its application in the sixth week of life reduces the rate of infections not related to tuberculosis. This is especially relevant in countries with low health resources.

Key words: BCG vaccine; newborn; infectious diseases; immunity, innate.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar si la vacuna BCG proporciona protección inespecífica frente a infecciones distintas de la tuberculosis (TBC) en recién nacidos sanos.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) cegado para el investigador y para el clínico.

Emplazamiento: un hospital de distrito en Uganda que atiende población urbana y rural.

Población de estudio: neonatos sanos del área de influencia del hospital entre septiembre de 2014 y julio de 2015. De 1148 elegibles, 560 cumplieron criterios de inclusión y aceptaron participar. Se excluyeron los niños que tuvieron que ser ingresados por distintas causas, los hijos de madres seropositivas para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los que tenían malformaciones congénitas y los procedentes de familias con TBC. Se incluyeron 280 en el grupo de intervención (GI) y 280 en el grupo de control (GC). Completaron el estudio 232 del GI y 230 del GC; pérdidas del 17,5%.

Intervención: se aleatorizaron por bloques 1:1 a recibir BCG al nacimiento o las 6 semanas en bloques de 24 estratificados por sexo. Al GI se le administró la vacuna BCG 1331/ Danish al nacimiento (<24 h) y al GC a las 6 semanas de vida (± 6 días). Se recogió sangre de cordón al nacimiento. Se siguió a los participantes durante las 10 primeras semanas de vida, con 4 controles clínicos y analíticos: a los 5 días, 2 a las 6 semanas (previo a BCG en GC y 5 días después) y a las 10 semanas. Se les administró el calendario vacunal habitual en Uganda, con polio oral al nacimiento y antineumocócica, pentavalente y polio oral a las 6 y 10 semanas. Los pacientes pudieron consultar siempre que no se encontraran bien sin coste alguno. Se registraron todas las infecciones intercurrentes en las visitas y en llamadas telefónicas semanales.

Medición del resultado: la medida de resultado clínica principal fue la incidencia de infección no TBC diagnosticada por un médico. Las medidas secundarias fueron el número de infecciones notificadas por los padres, las infecciones con hemocultivos positivos y la mortalidad. Las medidas inmunológicas miden tres aspectos de la inmunidad innata: modificación epigenética de células mononucleares periféricas, producción innata de citoquinas y respuesta férrica inflamatoria. Se analizaron los resultados por intención de tratar y por protocolo. Se utilizaron modelos de regresión de Poisson para la tasa de los resultados entre ambos grupos tratados con BCG. Se realizó un cálculo del tamaño muestral de 560 participantes, según datos previos de infecciones neonatales, con una reducción al menos del 25% en las enfermedades infecciosas por todas las causas o una reducción mínima del 40% en las enfermedades graves, con un poder del 80% y una confianza del 95%.

Resultados principales: antes de la vacunación del GC, en el GI se dieron 98 infecciones diagnosticadas por un médico y en el GC 129, cocientes de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]) de 0,71 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,53 a 0,95), sin diferencias en el tipo de infección, pero sí por sexo, siendo la diferencia significativa solo en varones (HR: 0,57 [IC 95: 0,36 a 0,89]). En infecciones graves la diferencia entre los grupos no fue significativa HR: 0,68 (IC 95: 0,43 a 1,07), aunque sí lo fue al analizar los resultados por género, pero solo en varones (HR: 0,34 [IC 95: 0,17 a 0,69]). No hubo diferencias en las medidas secundarias.

Tras la vacunación demorada (entre las 6 y 10 semanas) del GC no se encontraron diferencias entre grupos de infecciones diagnosticadas por un médico, HR: 1,10 (IC 95: 0,87 a 1,40).

En menores de 2500 g al nacer se encontró un efecto protector de la vacunación BCG [HR de 0,10 (IC 95: 0,01 a 0,75)].

Conclusión: la vacuna BCG en neonatos protege contra infecciones no TBC además del efecto específico frente a TBC. En entornos de alta mortalidad, priorizar la vacunación con BCG en el primer día de vida puede tener efectos beneficiosos en salud pública al reducir la morbilidad y mortalidad para cualquier tipo de infección.

Conflicto de intereses: los autores detallan en el manuscrito sus conflictos de interés que tienen relación con becas y financiación por instituciones oficiales y científicas.

Fuente de financiación: el estudio fue financiado por una beca del Wellcome Trust y el estudio epigenético por el Royal College of Physicians.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: las infecciones causan más de un millón de muertes al año en el periodo neonatal, especialmente en países con escasos recursos¹. En trabajos previos se ha comunicado el beneficio de la administración de la BCG sobre la disminución de la mortalidad sobre todas las causas en la infancia, más evidente en los niños de bajo peso al nacer². El aumento de las resistencias bacterianas a nivel global en el periodo neonatal hace que se tengan que buscar estrategias para su control y una de ellas podría ser la administración de BCG en el neonato. El artículo que comentamos tiene la particularidad de ser un ensayo clínico diseñado específicamente para evaluar la eficacia de la BCG en las infecciones heterólogas.

Validez o rigor científico: existe una definición clara de la población (recién nacidos sanos), de la intervención (BCG al nacimiento frente a BCG a las 6 semanas de vida) y de la variable resultado principal (número de infecciones en ambos grupos detectadas por un médico). La aleatorización es adecuada para mantener los grupos equilibrados y el enmascaramiento fue eficaz en los investigadores, dudoso para los clínicos. La falta de cegamiento en los padres pudo influir en los resultados de forma no predecible. Existieron pérdidas, pero no fueron importantes (17,5%). Los grupos eran muy similares al inicio del estudio sin diferencias importantes. El análisis de los datos fue correcto, se realizó tanto por intención de tratar como por protocolo. Como debilidades, el estudio presenta escasa potencia para detectar diferencias entre enfermedades graves y muerte. Además, hubo un tiempo corto de seguimiento.

Importancia clínica: existe una disminución por término medio del 30% del riesgo de cualquier infección no tuberculosa en el grupo de vacunación entre la 0 y 6 semanas de vida (HR: 0,71; IC 95: 0,53 a 0,95), esto supone que por cada 10 vacunados con BCG precozmente evitamos una infección no tuberculosa (NNT: 10; IC 95: 6 a 58)*, por cada 7 vacunados del sexo masculino (NNT: 7; IC 95: 4 a 27)* y por cada 2 vacunados de <2500 g (NNT: 2; IC 95: 2 a 12)*, evitamos una infección no tuberculosa. Estos datos son relevantes clínicamente, aunque de magnitud y precisión moderadas. En una revisión sistemática con metanálisis en nueve estudios observacionales con alto riesgo de sesgo se asoció la administración de BCG con una reducción media del 30% de la morta-

* Resultados calculados por los revisores a partir de los datos originales con *calcupedev*³.

lidad infantil por todas las causas (riesgo relativo: 0,47; IC 95: 0,32 a 0,69)², también se han descrito protección contra infecciones heterólogas con otras vacunas sistemáticas como TV y BCG³, así como una reducción de la mortalidad del 17% a expensas de infecciones generalizadas en recién nacidos de bajo peso tras la administración de BCG⁴. No se han descrito efectos adversos de la administración neonatal comparada con la tardía y aunque no hemos visto estudios de coste-beneficio, parece que los datos están a favor del beneficio.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la aplicación de la BCG al nacimiento disminuye la tasa de infecciones en el recién nacido comparada con la aplicación a las seis semanas de vida, especialmente en el sexo masculino y en los recién nacidos de bajo peso, sin efectos adversos apreciables. Estos datos serían difícilmente aplicables a nuestro medio, ya que la BCG hace tiempo que no es una vacuna sistemática y por las bajas tasas de morbilidad neonatal. En cambio, en los países con escasos recursos sanitarios con tasas altas de mortalidad neonatal podría ser de gran utilidad, ya que podría disminuir por término medio el 30% de las infecciones neonatales.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu I, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national cause of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388:3027-35.
2. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;355:i5170.
3. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, de Nie K, Ryan R, Orr O, et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016;355:i5225.
4. Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis*. 2011; 204:245-52.
5. Ortega Páez E. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en Pediatría. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 17/12/2021]. Disponible en: <https://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/>