



## Artículo Valorado Críticamente

La vacuna BCG administrada al nacimiento o en los primeros días de vida es coste-efectiva y eficaz para la prevención de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en países de baja renta

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4. Girona (España). Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

Manuel Olivares Grohnert. Centro de Diagnóstico del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile (Chile). Correo electrónico: molivare@inta.cl

Términos clave en inglés: tuberculosis, meningeal: prevention and control; tuberculosis, miliary/prevention and control; BCG vaccine

Términos clave en español: meningitis tuberculosa: prevención y control; tuberculosis miliar: prevención y control; vacuna BCG

Fecha de recepción: 10 de julio de 2006

Fecha de aceptación: 23 de julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de Septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 56 doi: vol2/2006\_numero\_3/2006\_vol2\_numero3.17.htm

### Cómo citar este artículo

Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohnert M. la vacuna BCG administrada al nacimiento o en los primeros días de vida es coste-efectiva y eficaz para la prevención de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en países de baja renta.

Evid Pediatr. 2006; 2: 56

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.17.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.17.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## La vacuna BCG administrada al nacimiento o en los primeros días de vida es coste-efectiva y eficaz para la prevención de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en países de baja renta

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4. Girona (España). Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es  
Manuel Olivares Grohnert. Centro de Diagnóstico del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile (Chile). Correo electrónico: molivare@inta.cl

**Referencia bibliográfica:** Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006; 367: 1173-80

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar la relación coste-efectividad y la eficacia de la vacuna BCG, administrada al nacimiento o pocos días después, para la prevención de la meningitis tuberculosa (MT) y tuberculosis miliar (TM) en niños menores de 5 años.

**Fuentes de datos:** actualización de dos metanálisis (MA) anteriores que estudiaban la eficacia de la vacuna<sup>1,2</sup>, añadiéndose siete nuevos estudios de casos y controles (CC). Los MA que sirvieron como base para la elaboración de este estudio utilizaron, en un caso, MEDLINE (con los descriptores "BCG vaccine", "tuberculosis" y "human") y se consultó a expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los Centros of Diseases and Control para la recuperación de artículos adicionales<sup>1</sup>; el otro MA no describe la estrategia seguida<sup>2</sup>.

**Selección de estudios:** estudios de CC exclusivamente (18 trabajos). Los dos MA que sirvieron de base para valorar la eficacia de la BCG evaluaron la validez de los estudios incluidos según unos criterios definidos a priori<sup>1,2</sup>. No consta cómo se evaluó la calidad metodológica de los siete estudios que se añadieron a los 11 ya identificados en los MA citados.

**Extracción de datos:** 1.- Análisis coste-efectividad: se efectuó para los niños que nacieron en el año 2002 (132,8 millones de niños) en 194 países. Tras consulta con el departamento de vacunas de la OMS el coste por dosis de vacuna se estimó en dos-tres dólares (\$). Se calculó el coste medio por caso evitado, su intervalo de confianza (IC 95%) y percentiles 5 (P5) y 95 (P95). Se calculó el coste por año de vida ganado ajustado por discapacidad (AVD) en los casos de MT y TM infantil en nueve zonas geográficas del planeta con distintos niveles socioeconómicos. En el análisis de coste-efectividad se asumió que la tasa de mortalidad para cada caso era del 100%.

2.- Valoración de la eficacia: no se describe el proceso seguido para la extracción de los datos de los 7 estudios añadidos. En el MA de Guilbert et al<sup>1</sup> los datos se extrajeron por parte de dos revisores de forma independiente. En el MA de Rodrigues et al<sup>2</sup> no describieron el método de extracción.

La eficacia se determinó mediante la reducción relativa del riesgo (RRR) estimada con la fórmula  $(1 - \text{odds ratio}) \times 100$ . Los resultados de los estudios individuales se combinaron mediante MA y se ofreció el IC 95% de la RRR. Se determinó la presencia de heterogeneidad mediante la prueba de  $\chi^2$ .

**Resultados principales:** la vacuna BCG se administró a 100,5 millones de niños (76%), distribuidos en 157 países, al nacimiento o pocos días después. Se estimó una tasa de ataque promedio de seis nuevos contagios por caso nuevo y año. La RRR para la prevención de TM es 73% (IC 95%: 67 a 79%, MA de 13 estudios) y para la prevención de la MT es 77% (IC 95%: 58 a 87%, MA de cinco estudios). El coste promedio de la vacunación para prevenir un caso de tuberculosis grave (TM + MT) fue 6.212 \$ (IC 95%: 4.530 a 8.217), variando según las distintas áreas geográficas (tabla 1).

El AVD promedio para todo el planeta es, para la MT, de 285 \$ (P5: 209; P95: 375), variando también según áreas geográficas y niveles socioeconómicos (tabla 1).

**Conclusión:** la vacunación con BCG es coste-efectiva para la prevención de MT y TM. Se recomienda en aquellos países con alta incidencia de la enfermedad, que se corresponden por lo general a zonas de nivel socioeconómico medio-bajo, junto con el tratamiento observado directamente de corta duración (TODS).

**Conflicto de intereses:** C. Dye trabaja para la OMS, que recomienda la vacunación con BCG en niños; B. Trunz recibió una beca de la OMS para la realización del presente estudio; P. Fine es miembro del BCG Panel of the United Kingdom Joint Comité on Vaccination and Immunisation, que recomienda la vacunación con BCG.

**Fuente de financiación:** se menciona la existencia de un sponsor aunque éste no es identificado. El sponsor no participó en el diseño del estudio, recogida de datos, análisis de resultados o redacción del artículo.

### Comentario crítico:

**Justificación:** cada año se diagnostican ocho millones de nuevos casos de tuberculosis, siendo su incidencia más elevada en países en vías de desarrollo. La OMS ha propuesto la implementación de programas de vacunación BCG al nacer o poco después en países con alta prevalencia de TBC<sup>3</sup>. Si bien esta vacuna tiene escasa efectividad para la prevención de la tuberculosis pulmonar<sup>3</sup>, parece altamente efectiva en la prevención de la TM y MT, formas graves de tuberculosis en niños y de elevada letalidad<sup>1,2</sup>. A pesar de la amplia aplicación de los programas de vacunación con BCG, no existen estudios que evalúen su relación coste-efectividad para la prevención de la TM y MT.

**Validez o rigor científico:** este trabajo cumple los criterios

básicos exigibles a un estudio de evaluación económica. Proporciona resultados globales sobre la relación coste-efectividad de la vacunación con BCG administrada a niños nacidos en el año 2002. También ofrece esta misma información para diferentes ámbitos geográficos y socioeconómicos, siendo éste uno de los puntos fuertes del estudio. Para ello se basa en datos, procedentes de fuentes de procedencia muy diversa, sobre el riesgo anual de infección, la prevalencia de tuberculosis pulmonar con radiografía de tórax compatible con la enfermedad y sobre la tasa de ataque de la misma. En algunos casos estas fuentes pueden ofrecer información imprecisa lo que puede repercutir en la estimación de los resultados globales. Por ello es conveniente interpretar los resultados de este estudio desagregados por zonas geográficas y de diferente nivel de renta. Hubiera sido útil la inclusión de información adicional sobre el coste/efectividad de otras actividades preventivas con el objeto de permitir la comparación con otras intervenciones, información necesaria para los gestores sanitarios a la hora de priorizar una actividad sobre las demás. En el análisis de la eficacia se han añadido siete estudios de CC a los ya identificados por dos MA previos<sup>1,2</sup>. Llama la atención que los autores no incluyeran en su estudio ensayos clínicos. Colditz et al<sup>1</sup> y Rodrigues et al<sup>2</sup> identificaron ensayos clínicos, analizándolos independientemente de los estudios de CC, si bien es cierto que en los MA realizados por separado para cada tipo de diseño la eficacia estimada

fue similar. Los autores no describen la estrategia de búsqueda que permitió recuperar los estudios de CC adicionales ni cómo se evaluó su validez. Estos hechos hacen que los resultados de eficacia de la vacuna deban ser interpretados con cautela, si bien son consistentes con los de MA previos<sup>1,2</sup>.

**Relevancia clínica:** existe consenso en cuanto a la eficacia de la BCG para prevenir las formas graves de tuberculosis en niños<sup>1-3</sup>, aunque la vacuna no resulta eficaz para disminuir la transmisión de la enfermedad<sup>3</sup>. En países desarrollados de baja incidencia, la vacunación selectiva a grupos de riesgo parece una estrategia más coste-efectiva<sup>4</sup> que la vacunación sistemática, seriamente cuestionada<sup>5</sup>. En países de baja renta, los datos actualmente disponibles abogan por el mantenimiento de la vacunación sistemática en unión a otras estrategias que disminuyan la transmisión de la enfermedad, principalmente el TODS, de la tuberculosis pulmonar en los casos diagnosticados<sup>6</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la vacunación con BCG es eficaz y coste-efectiva para disminuir la mortalidad por formas graves de tuberculosis en niños (TM, MT), especialmente en países en vías de desarrollo. Por ello, es preciso que se mantenga en zonas geográficas de baja renta y de alta incidencia de tuberculosis junto a otras intervenciones que disminuyan su transmisión como el TODS de los casos diagnosticados.

En los países desarrollados con baja incidencia el debate

Tabla 1: eficacia y coste-efectividad de la vacunación con BCG para la prevención de la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar según áreas geográficas (media y percentiles 5 y 95)

	África (regiones con alta prevalencia de infección por VIH)	Europa central	Regiones con economía de mercado establecida	Latinoamérica	Sudeste asiático	Estimación global
<b>Meningitis tuberculosa</b>						
Número de dosis de vacuna necesarias para prevenir un caso	2.443 (1672-3.572)	20.989 (14.074-31.263)	40.605 (27.639-59.905)	13.560 (9.141-20.096)	2.294 (1.820-2.835)	3.435 (2.771-4.177)
Coste por caso o muerte prevenida (dólares)	6.113 (3.899-9.321)	52.511 (33.461-81.306)	101.628 (64.436-155.981)	33.885 (21.477-52.232)	5.738 (4.218-7.602)	8.592 (6.320-11.311)
CAVGI (dólares)	202 (129-309)	1.739 (1.108-2.692)	3.365 (2.134-5.165)	1.122 (711-1.730)	190 (140-252)	285 (209-375)
<b>Tuberculosis miliar</b>						
Número de dosis de vacuna necesarias para prevenir un caso	6.620 (3.819-10.732)	56.978 (32.419-95.766)	110.161 (63.930-184.515)	36.758 (21.221-61.516)	6.223 (4.087-9.359)	9.314 (6.172-13.729)
Coste por caso o muerte prevenida (dólares)	16.561 (9.227-27.502)	142.550 (77.969-245.986)	275.646 (152.222-463.166)	91.821 (50.822-154.192)	15.563 (9.577-24.288)	23.294 (14.518-36.001)
CAVGI (dólares)	548 (306-911)	4.720 (2.582-8.145)	9.127 (5.040-15.337)	3.040 (1.683-5.106)	515 (317-804)	771 (481-1.192)
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CAVGI: coste por año de vida ganado ajustado por incapacidad. Término equivalente al inglés DALY						

sobre la vacuna permanece abierto, recomendándose en todo caso para determinados grupos de riesgo (inmigrantes procedentes de zonas endémicas, fenómeno actualmente en alza). En estos países las recomendaciones actuales para el control y eliminación de la tuberculosis deben basarse en los siguientes cinco puntos: 1) Identificación precoz de los transmisores de la infección o la búsqueda de enfermos; 2) Curación de los enfermos; 3) Aislamiento del paciente mientras sea bacilífero; 4) Identificar, investigar y tratar a las personas expuestas a un enfermo con TBC contagiosa; 5) El control de los brotes epidémicos de TBC.

#### **Bibliografía:**

- 1.-Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 96: 29-35
- 2.-Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 ; 22 : 1154-8
- 3.-World Health Organization. BCG in immunization programmes. *Wkly Epidemiol Rec*. 2001; 76: 33-40
- 4.-Hersh AL, Tala-Heikkila M, Tala E, Tosteson AN, Fordham von Reyn C. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin in Finland. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7: 22-9
- 5.-Rahman M, Sekimoto M, Takamatsu I, Hira K, Shimbo T, Toyoshima K, Fukui T. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J epidemiol*. 2001; 30: 380-85
- 6.-Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2002; 80: 217-27
- 7.-Altet MN, Alcalde J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 66 -73