

Resultados primarios y secundarios del ensayo BRACE a los 6 meses

Contexto

Poco después del comienzo de la pandemia de COVID-19, se propuso que la vacuna BCG podría utilizarse para reducir el impacto de la COVID-19. Se planteó la hipótesis de que los efectos inmunomoduladores “no específicos” de la vacuna BCG podrían mejorar la respuesta inmunológica al SARS-CoV-2 para brindar cierta protección contra la enfermedad.

El director general de la OMS, Tedros Ghebreyesus, junto con el investigador principal en jefe del ensayo BRACE, el [profesor Nigel Curtis](#), describieron en *The Lancet* el posible uso de la vacuna BCG para cerrar la brecha hasta que las vacunas específicas contra la COVID-19 estuvieran disponibles.

El [ensayo BRACE](#) es reconocido internacionalmente como el ensayo definitivo de BCG contra la COVID-19 debido a su diseño sólido, gran tamaño muestral, medidas de resultado precisas, seguimiento activo y minucioso de los participantes, pruebas exhaustivas de COVID-19, tasa de retención de casi un 100 % y análisis detallado.

El ensayo BRACE

- BRACE (por las siglas inglesas de vacunación con BCG para reducir el impacto de la COVID-19 en los profesionales sanitarios: *BCG vaccination to Reduce the impact of COVID-19 in Healthcare workers*) es un ensayo controlado, aleatorizado, a escala internacional y multicéntrico (ClinicalTrials.gov NCT04327206).
- El ensayo se inició en un tiempo récord en marzo de 2020, el reclutamiento comenzó en las 3 semanas posteriores a su concepción y diseño, tras haber completado todos los requisitos de ética, gobernanza y otras disposiciones regulatorias.
- El ensayo fue liderado por el [Murdoch Children's Research Institute](#) (Instituto de Investigación Infantil Murdoch); más de 400 investigadores y personal en cinco países de todo el mundo han trabajado en el ensayo.
- *Participantes*: entre marzo de 2020 y abril de 2021, se reclutaron cerca de 7000 profesionales sanitarios en 36 centros de Australia, los Países Bajos, España, el Reino Unido y Brasil.
- El ensayo comprendió dos etapas. Los resultados de COVID-19 solo se analizaron en la segunda etapa, porque la primera incluyó exclusivamente a participantes en Australia durante el tiempo en que la exposición a la COVID-19 fue casi nula.
- *Intervención y control*: la etapa 2 se efectuó con doble ciego y con placebo como control. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir la vacuna BCG-Denmark o una vacuna de solución salina a modo de placebo, independientemente del estado previo de vacunación con BCG.

- **Resultados:** los resultados primarios del ensayo fueron la incidencia de *COVID-19 sintomática* y la incidencia de *COVID-19 grave* durante los 6 meses posteriores a la aleatorización.
- La definición de *COVID-19 grave* del ensayo incluía a aquellas personas que “no podían caminar o trabajar durante 3 o más días consecutivos”. Dicha definición es diferente a la que se utiliza con mayor frecuencia en los estudios sobre COVID-19, que suele incluir únicamente las hospitalizaciones y las muertes.
- Los resultados primarios se evaluaron en cada participante durante el período anterior a que recibieran cualquier vacuna específica contra la COVID-19. Los análisis de sensibilidad incluyeron un análisis que ignoraba las vacunas contra la COVID-19.
- Los participantes recibieron un seguimiento intensivo durante 12 meses. Se pidió a los participantes que proporcionaran información detallada sobre todas las enfermedades padecidas durante los 12 meses del período de seguimiento del ensayo y que se realizaran pruebas de hisopado en las vías respiratorias mediante PCR y/o prueba rápida de antígenos para detectar la COVID-19 durante cada episodio de enfermedad. Además, los participantes completaron cuestionarios cada 3 meses para registrar cualquier dato faltante.
- Se recogieron muestras de sangre de los participantes al comienzo del ensayo y cada 3 meses para detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Además del plasma, se almacenaron muchos otros tipos de muestras (como, por ejemplo, células mononucleares de sangre periférica – en inglés PBMC- y ARN) para establecer un amplio biobanco.
- El protocolo del ensayo se publicó en [BMJ Open](#) y el plan de análisis estadístico (SAP, por sus siglas inglesas) se publicó [en línea](#).
- El ensayo fue supervisado por un Comité Directivo y un Comité Independiente de Vigilancia de Datos y Seguridad.
- El ensayo fue financiado por la Fundación Bill & Melinda Gates, la Fundación Minderoo y varios otros donantes filantrópicos y organismos gubernamentales (ver más abajo).

Hallazgos principales del ensayo BRACE

Los resultados del ensayo, basados en los cerca de 4000 participantes de la etapa 2, mostraron que **la vacuna BCG no redujo, y posiblemente aumentó, la incidencia de COVID-19.**

- De los 3988 profesionales sanitarios aleatorizados, 74 % eran mujeres. La mediana de edad fue de 42 años, un 20 % tenía al menos una enfermedad concomitante y un 77 % había recibido una vacuna BCG previamente.
- Los análisis principales se realizaron en una población por intención de tratar modificada que excluyó al 15 % de los participantes que presentaban indicios inmunológicos o microbiológicos de una exposición previa al SARS-CoV-2. La tasa de retención en el ensayo fue del 98 %.

- En los primeros 6 meses después de la aleatorización, 242 de los 3988 participantes presentaron un episodio de COVID-19. Una mayor proporción de participantes asignados aleatoriamente a recibir BCG presentó un episodio de COVID-19 en comparación con los asignados aleatoriamente a recibir un placebo (índice de riesgo ajustado 1,23; IC del 95 %: 0,96 a 1,59).
- El riesgo estimado de padecer COVID-19 *sintomática* a los seis meses fue mayor en el grupo de BCG (14,7 %) que en el grupo de placebo (12,3 %; diferencia: 2,4 %; IC del 95 %: -0,7 a 5,5 %; $p=0,13$).
- El riesgo de padecer COVID-19 *grave* a los seis meses, tal y como se define en este ensayo, también fue mayor en el grupo de BCG (7,6 %) que en el grupo de placebo (6,5 %; diferencia: 1,1 %; IC del 95 %: -1,2 % a 3,5 %; $p=0,34$). La categoría de COVID-19 *grave* estaba compuesta principalmente por aquellos participantes que habían referido una enfermedad relativamente moderada (es decir, estar demasiado mal para ir a trabajar durante 3 o más días consecutivos).
- No se pudo evaluar el efecto de la BCG sobre la COVID-19 *grave*, definido más comúnmente como hospitalización o muerte, debido a la escasez de estos acontecimientos en los participantes del ensayo (9 hospitalizaciones; 1 muerte).
- La diferencia entre los grupos de BCG y placebo no fue “estadísticamente significativa” ni para la incidencia de COVID-19 *sintomática* ni para la definición del ensayo de COVID-19 *grave*.
- **Los resultados apuntan a la posibilidad de que la vacunación con BCG aumente la probabilidad de padecer COVID-19 sintomática**, ya que, en el análisis principal, así como en los análisis de subgrupos predefinidos, de sensibilidad y otros análisis complementarios, el riesgo de padecer un episodio de COVID-19 fue sistemáticamente mayor en los participantes vacunados con BCG que en los participantes vacunados con placebo.
- En participantes mayores de 60 años, la **duración de los episodios de COVID-19** fue menor en el grupo de BCG. En los que recibieron BCG, los episodios fueron más largos en las personas que padecían una enfermedad concomitante y más cortos en las que no la tenían.
- La incidencia de **infección asintomática por SARS-CoV-2** fue demasiado baja (1,3 % en general) para permitir una evaluación significativa del efecto de la BCG en este resultado secundario.
- Los análisis de subgrupos no encontraron un efecto sustancial del sexo o de vacunación previa con BCG.
- Los eventos adversos locales esperados de BCG ocurrieron en 70 (3,5 %) participantes, incluidos 14 casos de abscesos en el lugar de la inyección. Se produjo un evento adverso grave en 29 participantes, ninguno relacionado con la intervención, salvo un participante que fue hospitalizado brevemente con un absceso en el lugar de la inyección de la BCG.

Antecedentes y contexto de los hallazgos del ensayo

El ensayo BRACE resalta el poder y la importancia crítica de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) para evaluar intervenciones novedosas

- En los estudios observacionales previos y los ensayos pequeños de BCG contra la COVID-19 se observaron resultados inconsistentes y contradictorios.
- A pesar de eso, al principio de la pandemia, antes de la evaluación de su eficacia, hubo un "uso por pánico" de la vacuna BCG para proteger contra la COVID-19. A fin de evitar una escasez inminente de BCG para prevenir la tuberculosis en bebés, la [OMS indicó](#) que la BCG no debe usarse para proteger contra la COVID-19 fuera de los ensayos clínicos, un mensaje reiterado durante el ensayo por el profesor Curtis en los medios de comunicación.
- Los hallazgos del ensayo BRACE resaltan la necesidad de efectuar una evaluación rigurosa de intervenciones novedosas o readaptadas en los ECA antes de la implementación, incluso para uso de emergencia durante una pandemia.

El ensayo BRACE no pudo evaluar el efecto de la vacuna BCG en la enfermedad de COVID-19 grave definida por hospitalización o muerte

- Es posible que la mayor probabilidad observada de COVID-19 sintomática en los primeros 6 meses en los participantes vacunados con BCG refleje una respuesta inmunitaria mejorada al SARS-CoV-2 (ya que los síntomas reflejan la respuesta inmunitaria al virus). El ensayo no pudo evaluar si este efecto conduce a una eliminación más eficiente del virus y a una protección contra la COVID-19 potencialmente mortal (caracterizada por hospitalización o muerte), o si una respuesta inmunitaria mejorada se asocia a una mejor protección contra la reinfección posterior. La reducción en la duración de los episodios en los participantes mayores de 60 años de edad en el grupo de BCG concuerda con la posibilidad de una mejor eliminación del virus.

Los efectos no específicos de BCG están influidos por muchos factores

- Los resultados de los ensayos destacan que los efectos no específicos de la vacuna BCG están influidos por el entorno y otros factores, como la edad y las enfermedades concomitantes de los participantes, la enfermedad diana, la cepa de BCG y el número de dosis, así como el intervalo de tiempo entre la vacunación y la exposición al patógeno.
- Los hallazgos del ensayo BRACE no deben extrapolarse más allá del efecto de BCG-Denmark sobre la COVID-19 en adultos. Los informes recientes confirman que los efectos beneficiosos "no específicos" de la BCG en otros ámbitos, particularmente en bebés en [entornos de alta mortalidad](#), y la investigación en curso está revelando los [mecanismos inmunológicos](#) subyacentes.

¿Qué sucederá a continuación?

Se están realizando más análisis de los datos del ensayo BRACE, incluido el efecto de la vacuna BCG en otros resultados medidos en el ensayo, como:

- Episodios de COVID-19 a lo largo de 12 meses, incluidas infecciones irruptivas
- Respuestas a la vacuna contra la COVID-19
- Fiebre y enfermedades respiratorias
- Reagudizaciones del virus del herpes simple (herpes labial)
- Seguridad de la vacunación y [revacunación](#) con BCG

Además, varios proyectos de laboratorio están en curso, incluida la investigación de:

- La respuesta inmunológica específica y heteróloga a la vacunación con BCG
- Biomarcadores del riesgo de COVID-19
- Factores que influyen en las respuestas a la vacuna contra la COVID-19

Financiación del ensayo BRACE

El ensayo BRACE está respaldado por:

- Bill & Melinda Gates Foundation
- Minderoo Foundation
- Sarah and Lachlan Murdoch
- Royal Children's Hospital Foundation
- Health Services Union NSW
- Peter Sowerby Foundation
- SA Health
- Insurance Advisernet Foundation
- NAB Foundation
- Calvert-Jones Foundation
- Modara Pines Charitable Foundation
- UHG Foundation Pty Ltd
- Epworth Healthcare
- and individual donors.

Prof. Nigel Curtis