



## Crónicas de autores

La sección incluye estudios relacionados a pedido de SIIC por los mismos autores cuyos correspondientes artículos se citan. Estos trabajos fueron recientemente editados en las revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases. Autores prestigiosos que habitualmente escriben en idiomas no hablados en Iberoamérica relatan sus estudios en inglés y SIIC los traduce al castellano.

Los documentos publicados en revistas de lengua inglesa alcanzan una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Así es como la sección Crónicas de autores selecciona textos de importancia tendiendo un puente de comunicación entre autores y lectores de variados orígenes.

En siicsalud, la sección Crónicas de autores publica más información relacionada con los artículos: referencias bibliográficas completas, citas bibliográficas recientes de trabajos en que intervinieron los autores, domicilios de correspondencia, teléfonos, correos electrónicos, direcciones web de las revistas en que editaron los artículos de las crónicas, sus citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave y otros datos.

# Vacunación con BCG en la infancia y disminución del riesgo de cáncer de pulmón

## Childhood BCG vaccination associated with lower lung cancer risk

Nicholas Usher

Uniformed Services University and Cornell University, Bethesda, EE.UU.



Usher describe para SIIC su artículo editado en *JAMA Network Open* 2(9):1-12, Sep 2019.

La colección en papel de *JAMA Network Open* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2018.

Indizada en Directory of Open Access Journals, Journal Citation Reports, PubMed/Medline, Science Citation Index Expanded y *SIIC Data Bases*.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Bethesda, EE.UU. (especial para SIIC)

A 60-year follow-up analysis of a clinical trial in school-aged American Indian and Alaska Native children showed a significant decrease in lung cancer in those who received a single dose of the bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine. The original trial was conducted between 1935 and 1938 over five different US states, with children receiving a single intradermal dose of either BCG vaccine or a saline placebo. 3287 American Indian and Alaskan Native schoolchildren under the age of 20, with no evidence of prior tuberculosis infection, were enrolled. A retrospective record review of the original trial was completed between 1992 and 1998. Data from 2963 participants (1540 who had received the BCG vaccine and 1423 who had received the placebo) were included in the study. Notably 203 participants (106 in the BCG and 97 in the placebo arm) could not be reached during follow up and were classified as lost to follow up. The primary outcome, per study protocol was

Un análisis de seguimiento de 60 años de un ensayo clínico en niños indígenas americanos y nativos de Alaska en edad escolar demostró una disminución significativa del cáncer de pulmón en aquellos que recibieron una única dosis de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG). El ensayo original se llevó a cabo entre 1935 y 1938 en 5 estados diferentes de EE.UU. con los niños que recibieron una única dosis intradérmica de la vacuna BCG o un placebo con solución salina. Se incorporaron en la investigación 3287 niños escolares indígenas americanos y nativos de Alaska, menores de 20 años, sin indicios de infección tuberculosa previa. Entre 1992 y 1998 se realizó una revisión retrospectiva de los registros del ensayo original. Se incluyeron en el estudio los datos de 2963 participantes (1540 que habían recibido la vacuna BCG y 1423 que habían recibido el placebo). En particular, 203 participantes (106 en el grupo de BCG y 97 en el de placebo) no pudieron ser localizados durante el seguimiento y se consideraron como perdidos para el seguimiento. El criterio principal de valoración, según el protocolo del estudio, fue evaluar el riesgo de cáncer entre los grupos de BCG y placebo. Se identificaron 325 tumores malignos en la revisión de los registros, incluidos 42 cánceres de pulmón. El cáncer de pulmón fue inferior entre los vacunados con BCG (18 casos por 100 000 personas/año) frente a los que recibieron placebo (45 casos por 100 000 personas/año). La vacuna BCG se asoció con una disminución de 2.5 veces en todos los tipos de cáncer de pulmón (*hazard ratio* [HR]: 0.39; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.20 a 0.76), con el ajuste por los factores de riesgo como el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la presencia de tuberculosis, el uso de isoniazida y el sexo. Las tasas

to assess the risk of cancer between the BCG and placebo arms. 325 malignancies were identified in the record review, including 42 lung malignancies. Lung cancer was lower among those BCG vaccinated (18 cases per 100 000 person-years) versus those receiving placebo (45 cases per 100 000 person-years). The BCG vaccine was associated with a 2.5-fold decrease in all types of lung cancer (hazard ratio [HR]: 0.39, 95% confidence interval [CI]: 0.20-0.76), adjusting for risk factors such as smoking, alcohol use, tuberculosis, isoniazid use, and sex. Lung cancer rates were reduced in all regions and tribal groups suggesting that the association of BCG vaccine and lung cancer was independent of geographical, genetic or cultural differences between populations. However, the authors noted that there was no significant difference in overall cancer diagnosis rates between the BCG and placebo groups (HR: 0.82, 95% CI: 0.66-1.02). Additionally, there was no difference in lymphoma and leukemia rates between groups (HR: 0.80, 95% CI: 0.35-1.82), which previous studies had suggested might be increased in BCG-vaccinated populations. A higher death rate was observed in the placebo arm; a competing risk analysis was performed and showed that the cumulative incidence curves for placebo and BCG did not significantly differ from deaths for other causes (cumulative incidence BCG at 60 years BCG 0.47 [95% CI: 0.44-0.50] and cumulative incidence placebo 0.50 [95% CI: 0.47-0.54]).

The association of the BCG vaccine with lowered risk of lung cancer adds to a growing body of evidence of the beneficial heterologous effects of the BCG vaccine. In 2018, the BCG vaccine was identified as a potential treatment for type 1 diabetes for its ability to reduce hyperglycemia. Other evidence points to its efficacy in suppressing autoimmune disease or protecting against unrelated pathogens. BCG is already used routinely in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. However, treatment with BCG in lung cancer trials has had limited success, suggesting that the effectiveness of BCG lies in prevention, not treatment, of lung cancer. The authors initially thought that BCG vaccination might protect against lung cancer by preventing TB infection, which may lead to the development of lung cancers called "scar carcinomas". Prior TB was not significantly associated with lung cancer (HR: 0.66, 95% CI: 0.23-1.90). Only three cases of lung cancer were found in participants with prior TB infection, all within the placebo group, suggesting that the association is more likely mediated directly by the body's response to BCG. Lung squamous cell and adenocarcinoma have high rates of mutation and many inflammatory factors are released during lung cancer such as interleukins, interferons, metalloproteinases and reactive oxygen species; making it a particularly immunologically active form of malignancy. While the mechanism of protection remains unknown, the authors concluded that the BCG vaccine might affect immune regulation in the lung possibly through trained immunity. In trained immunity innate immune cells show durable memory responses to unrelated secondary antigens because of epigenetic remodeling upon primary exposure. The study cited a few limitations to the data, including the potential for unmeasured confounders and that it is a post-hoc analysis. Since relatively few cases of lung cancer were observed in this

de cáncer de pulmón se redujeron en todas las regiones y grupos tribales, lo que indica que la asociación entre la vacuna BCG y el cáncer de pulmón fue independiente de las diferencias geográficas, genéticas o culturales entre las poblaciones. Sin embargo, los autores encontraron que no hubo diferencias significativas en las tasas globales de diagnóstico de cáncer entre los grupos de BCG y placebo (HR: 0.82; IC 95%: 0.66 a 1.02). Además, no hubo diferencias en las tasas de linfoma y leucemia entre los grupos (HR: 0.80; IC 95%: 0.35 a 1.82), ya que estudios previos indicaron que podrían aumentar en las poblaciones vacunadas con BCG. Se observó una tasa de mortalidad más elevada en el grupo placebo; se realizó un análisis de riesgos competitivos que demostró que las curvas de incidencia acumulada para los grupos placebo y de BCG no difirieron significativamente en las muertes por otras causas (incidencia acumulada a los 60 años con BCG 0.47 [IC 95%: 0.44 a 0.50] e incidencia acumulada con placebo 0.50 [IC 95%: 0.47 a 0.54]).

La asociación de la vacuna BCG con la disminución del riesgo de cáncer de pulmón se suma a las pruebas crecientes de los efectos heterólogos beneficiosos de la vacuna BCG. En 2018, dicha vacuna se identificó como un tratamiento potencial para la diabetes tipo 1 por su capacidad para reducir la hiperglucemia. Otras pruebas apuntan a su eficacia para suprimir las enfermedades autoinmunes o proteger contra patógenos no relacionados. La BCG ya se utiliza de rutina en el tratamiento del cáncer de vejiga no invasivo. Sin embargo, el tratamiento con BCG en los ensayos de cáncer de pulmón tuvo un éxito limitado, lo que indica que la eficacia de la BCG reside en la prevención, no en el tratamiento, del cáncer de pulmón. Los autores postularon inicialmente que la vacunación con BCG podría proteger contra el cáncer de pulmón al evitar la infección por tuberculosis, que puede llevar a la aparición de cánceres de pulmón llamados "carcinomas de cicatriz". La tuberculosis previa no se asoció significativamente con el cáncer de pulmón (HR: 0.66; IC 95%: 0.23 a 1.90). Solo se encontraron 3 casos de cáncer de pulmón en los participantes con infección previa por tuberculosis, todos ellos dentro del grupo placebo, lo que indica que es más probable que la asociación esté mediada directamente por la respuesta del organismo a la BCG. El cáncer de pulmón de células escamosas y el adenocarcinoma tienen altas tasas de mutación y se liberan muchos factores inflamatorios con el cáncer de pulmón, como interleuquinas, interferones, metaloproteinasas y especies reactivas de oxígeno, lo que lo convierte en una forma de malignidad especialmente activa desde el punto de vista inmunológico. Aunque el mecanismo de protección se desconoce, los autores concluyeron que la vacuna BCG podría afectar a la regulación inmune en el pulmón, posiblemente mediante la inmunidad entrenada. En la inmunidad entrenada, las células inmunes innatas muestran respuestas de memoria duraderas a antígenos secundarios no relacionados, debido a la remodelación epigenética tras la exposición primaria. El estudio citó algunas limitaciones de los datos, como la posibilidad de que hubiera factores de confusión no medidos y de que se tratara de un análisis *post hoc*. Dado que en este estudio se observaron relativamente pocos casos de cáncer de pulmón, el efecto debería confirmarse también en otras cohortes de ensayos con la vacuna BCG a largo plazo. En conclusión, los datos epidemiológicos extraídos de un ensayo clínico demuestran que la vacunación con BCG en los primeros años de vida puede tener la capacidad

study, the effect should also be confirmed in other long-term BCG vaccine trial cohorts. In conclusion, epidemiological data drawn from a clinical trial shows that BCG vaccination in early life may have the capacity to decrease risk of developing lung malignancies.

The powerful effect observed in this study may lead to more studies investigating the mechanism of action. The BCG vaccine is not currently given to children in the US due to the low risk of TB infection. However, if the results of the study are confirmed, the vaccine may be a simple and inexpensive way to prevent lung cancer.

de disminuir el riesgo de aparición de neoplasias pulmonares.

El potente efecto observado en este estudio puede dar lugar a más análisis que investiguen el mecanismo de acción. La vacuna BCG no se administra actualmente a los niños en los EE.UU. debido al bajo riesgo de infección por tuberculosis. Sin embargo, si se confirman los resultados del estudio, la vacuna puede ser una forma sencilla y económica de prevenir el cáncer de pulmón.

### Conexiones temáticas

