

Vacunas frente a la tuberculosis

N. Martínez Alsina^a y R. Sastre de la Fuente^b

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa, producida por *Mycobacterium tuberculosis*, pandémica, transmisible, prevenible y curable, conocida desde la antigüedad. Es difícil calcular la magnitud de la endemia tuberculosa a escala mundial ya que es una enfermedad que afecta principalmente a países y colectividades deficitarios, que no suelen disponer de recursos o medios técnicos para el diagnóstico, registro y otras actividades de vigilancia epidemiológica. Por eso, los organismos internacionales (la Organización Mundial de la Salud, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias) han procurado calcular la situación de la TB en el mundo por métodos indirectos¹. Se estima que afecta a más de 7 millones de personas en todo el mundo.

La prueba tuberculínica positiva (que evidencia la infección tuberculosa) es un buen indicador epidemiológico de la infección tuberculosa ya que permite calcular su prevalencia y, a través de ella, el riesgo anual de infección (RAI), es decir, la probabilidad que tiene una persona de ser infectada por *M. tuberculosis* en el transcurso de un año.

En los últimos años se ha detectado en casi todos los países un importante aumento del número de casos de TB. Esto se debe, entre otras cosas, a la pandemia por el VIH (en la actualidad, la TB es la mayor causa de muerte en pacientes con infección por el VIH) y a que en personas coinfectadas por el VIH la predisposición para que individuos infectados por *M. tuberculosis* desarrollen enfermedad tuberculosa es mayor, así como al creciente desarrollo de resistencia primaria de dicho bacilo a los fármacos. Según los datos obtenidos con la notificación de casos, el 95% de la morbilidad por TB se concentra en los países en vías de desarrollo. En 1990 se estimó que murieron 2,5 millones de personas por TB, de las que el 98% residía en países en vías de desarrollo¹⁻⁴.

Puntos clave

- A escala mundial la tuberculosis es la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas.
- La vacunación con BCG no impediría la infección, pero evitaría las formas clínicas de diseminación de la TB.
- Existe una gran controversia sobre su eficacia, y en los estudios publicados varía entre el 0 y el 80%.
- La OMS recomienda la vacunación sistemática con BCG en los países de alta prevalencia de TB (RAI del 1% o superior).
- La vacunación está indicada de forma individualizada en personas no reactivas al PPD en países con baja prevalencia.
- La vacunación con BCG positiviza la prueba tuberculínica, pero su grado de reactividad no refleja el efecto protector de la vacuna.

^aMédico residente MFyC.

^bMédico de Familia.

Centro de Salud Santa Hortensia. Área 2. Madrid. España.

Correspondencia:
Nieves Martínez Alsina.
Centro de Salud Santa Hortensia.
C/ Santa Hortensia, 14.
28002 Madrid. España.

En España, la epidemiología de la TB no se conoce bien ya que no existe un sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad a escala estatal y las comunidades autónomas realizan esta función de forma irregular. Además, la vacunación masiva con BCG que se practicó en España hasta los años ochenta y que hoy día sólo se mantiene en el País Vasco, ha interferido en los indicadores epidemiológicos que se obtienen de la enfermedad^{1,5}.

En el año 2000, según datos recogidos a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, coordinada por el Centro Nacional de Epidemiología, se declararon en España 7.753 casos de TB respiratoria. La tasa de incidencia notificada de ese año es de 17,73 casos/100.000 habitantes. Estas cifras demuestran que continúa la tendencia decreciente de los últimos años (tasas de 21,05/100.000 habitantes en 1999; de 22,67/100.000 en 1998, y de 23,5/100.000 en 1997); no obstante, conviene recordar que España, año tras año, ocupa el segundo lugar de inciden-

cia notificada en los países de la Unión Europea, detrás de Portugal⁶.

Otro dato epidemiológico de interés es que la mayor incidencia se da en el grupo de edad de 20-40 años, lo que no corresponde a un patrón de país desarrollado sino a uno en vías de desarrollo^{1,2}. La coinfección TB-VIH tiene una marcada relevancia epidemiológica y clínica en España, y los datos de diversos registros, de informes de diferentes instituciones y de múltiples estudios objetivan el impacto notable de la interrelación de estas dos enfermedades transmisibles, tanto en el marco de la asistencia como en el de la salud pública de toda España^{1,2,7}.

Respecto a la TB que aparece en la población inmigrante, es preciso señalar la prevalencia que tiene en sus países de procedencia: la prevalencia de TB es mayor en África subsahariana seguida de los países del Magreb y de Latinoamérica, y a mucha distancia y con cifras muy parecidas a las de España se encuentran los países del este europeo^{2,8}.

Vacuna frente a la tuberculosis: BCG

El bacilo Calmette-Guerin (BCG) es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* que se ha utilizado como vacuna contra la TB en más de 2.000 millones de personas desde que se administró por primera vez en 1921^{1,2}. Aunque la BCG es la vacuna más ampliamente administrada a escala mundial y con mayor cobertura en el programa de vacunación de la OMS, parece haber tenido poco impacto, epidemiológicamente hablando, sobre la TB³. Su objetivo es limitar la multiplicación del bacilo tuberculoso y su diseminación tras la primoinfección; la vacunación no impide la infección, pero evitaría las formas clínicas de la diseminación de la TB con una estimación del 50%, aunque es una protección limitada en el tiempo (10-15 años)^{1,2,9}.

Eficacia

Existe una gran controversia sobre su eficacia. Para investigarla se han realizado diferentes estudios; los más apropiados son los estudios clínicos controlados (prospectivos), pero debido a su elevado coste, el tiempo necesario y las dificultades para su realización se han sustituido por estudios observacionales retrospectivos (de casos y controles). Sin embargo, todos ellos demuestran unos resultados altamente discordantes: la eficacia vacunal de la BCG varía en un 0-80%^{1-3,9}. Entre las diversas causas que pueden justificar estas diferencias destaca la existencia de subcepas procedentes del primitivo bacilo BCG biológicamente distintas, los cambios en el proceso de producción de la vacuna, la virulencia del bacilo tuberculoso, la edad, carencia nutricional y el estado inmunitario del receptor, el hecho de que haya más reinfecciones que activaciones y el contacto con otras micobacterias^{1,2,9}.

Según un metaanálisis publicado en el año 2000, la vacunación con BCG reduce significativamente el riesgo de TB con una media del 50%, reduciendo la incidencia de TB y de la enfermedad extrapulmonar¹⁰. Sin embargo,

existen estudios en los que no se demuestra ninguna protección con la vacunación BCG¹¹.

Otros estudios han demostrado que la BCG también produce protección frente a la lepra^{1,12} y sirve como tratamiento del cáncer de vejiga¹³ y el melanoma¹⁴.

Indicaciones

En los países de alta prevalencia de TB (RAI del 1% o superior) la OMS recomienda la vacunación BCG de forma sistémica y temprana, mejor de recién nacido, antes de que el niño pueda ser infectado.

En los países de baja prevalencia (RAI del 0,3% o inferior) la BCG debe ser ofertada de forma individualizada en niños sin infección tuberculosa (PPD negativo) que: *a)* tienen exposición continua a pacientes con TB bacilífera que no hacen o hacen mal el tratamiento o frente al cual no se puede evitar la exposición; *b)* tienen exposición continua a pacientes con bacilos resistentes a isoniazida y rifampicina y de los cuales no pueden ser separados de forma eficaz, o *c)* pertenecen a grupos con una alta incidencia de TB y en los que fracasaron los métodos de vigilancia y los programas de tratamiento; estos grupos incluyen a individuos con dificultades de acceso o mala relación con los servicios sanitarios^{1,2,9,15}.

Para los trabajadores sanitarios no existe una clara recomendación de BCG y se tiene más confianza en la eficacia de otras medidas de protección como las de control ambiental, pruebas tuberculínicas periódicas y quimioprofilaxis de los infectados. Sólo hay indicación de BCG en aquellos sanitarios que tienen un alto riesgo de transmisión de TB multirresistente y en los que además las otras estrategias de control no pueden ser implantadas o han fracasado. Pero, incluso en esta situación, la eficacia de la vacuna sería dudosa y no debe utilizarse como estrategia fundamental ni única para evitar la transmisión nosocomial de la TB^{1,2,9}.

En la actualidad, en casi toda España no está indicado su uso sistemático y su utilización debe ser supervisada por las unidades oficiales de lucha antituberculosa ligadas al Consenso Nacional para la TB en España. Solamente está incluida en el calendario vacunal en el País Vasco, donde se administra al mes del nacimiento con un efecto protector del 88% en niños de 0 a 4 años, y del 63% en niños de 5 a 14 años^{2,5}.

En el resto de la Unión Europea, Finlandia, Irlanda y Portugal la incluyen en el calendario vacunal infantil al nacimiento mientras que Grecia la incluye a los 6 años; Austria, Francia, Alemania, los Países Bajos, Suecia y el Reino Unido limitan su administración a recién nacidos con riesgo de padecer la enfermedad¹⁶.

Contraindicaciones

La vacuna BCG no debe administrarse en las siguientes situaciones: *a)* individuos con respuesta inmunológica alterada a causa de la infección por el VIH u otras inmunode-

ficiencias; b) individuos con inmunodeficiencias secundarias a tratamiento con esteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes o radiación; c) enfermedad tuberculosa; d) individuos con PPD positivo; e) enfermedad sistémica grave; f) enfermedad febril aguda, y g) embarazo^{1,2,9,14}.

Interferencia con la prueba tuberculínica

La vacunación con BCG plantea el inconveniente de positivar la prueba tuberculínica, cuya sensibilidad varía de forma considerable (de 0 a 19 mm) según la cepa de BCG utilizada y otros factores como la dosis empleada, la edad y el estado nutricional en el momento de la vacunación, el tiempo transcurrido desde la vacunación, etc. La aparición de sensibilidad tuberculínica posvacunal no refleja el efecto protector de la vacuna (ni la presencia de induración ni su diámetro) y dificulta la diferenciación entre una prueba tuberculínica positiva por infección o por vacunación, por lo que disminuye el valor predictivo positivo de la prueba tuberculínica, interfiere en la indicación de otras estrategias de prevención (tratamiento de la infección latente), entorpece el diagnóstico de formas no bacilíferas de la TB e impide conocer el índice de prevalencia de la TB dificultando el establecimiento de planes de política sanitaria necesarios para luchar contra la enfermedad. Además, la reactividad disminuye con el tiempo y es improbable que en ausencia de infección tuberculosa exista induración frente al PPD después de 10 años. También hay que tener en cuenta que se puede producir efecto *booster* al administrar PPD entre una semana y un año después de la reacción posvacunal inicial^{1,9,15,17}. No obstante, la prueba tuberculínica no está contraindicada en personas vacunadas con BCG y sus resultados se usan para apoyar o excluir el diagnóstico de TB⁹.

Composición, dosis y administración

La BCG es una vacuna liofilizada viva, no patógena, preparada a partir de cultivos de una subcepa que proviene de la cepa madre del bacilo bovino de Calmette y Guérin. Contiene 0,1 mg de gérmenes BCG liofilizables (equivalente a 2-10 millones de gérmenes viables)¹⁵.

Para su uso es necesario la realización de la prueba tuberculínica con resultado negativo, y debe hacerse el día de la lectura del PPD negativo².

La dosis es de 1/20 mg de BCG diluida en 0,1 ml para adultos y niños mayores de un año; para niños menores de esta edad se recomienda la mitad de esta cantidad con la misma concentración. Se administra una sola dosis^{1,2,15}.

Se debe conservar entre 2 y 8 °C y evitar la exposición a la luz. El método de elección para su administración es la inyección intradérmica, ya que permite la dosificación exacta. Se realiza en la zona superior del brazo, en la inserción del músculo deltoides o en la cara externa del muslo en el trocánter mayor^{1,2}.

Las reacciones normales de la vacunación se caracterizan por la formación de una pápula edematosa de 8-10 mm; en

2-3 semanas se produce una necrosis central que evoluciona a pústula, y posteriormente a pequeña ulceración que segrega una serosidad espesa y que se resuelve de forma espontánea en 3-4 semanas, quedando una costra que persiste unas 6-12 semanas, que termina cayendo y deja una cicatriz deprimida, redondeada y nacarada muy característica, que permite identificar *a posteriori* a las personas vacunadas^{1,2,9}. El tamaño de la reacción local y de la cicatriz vacunales están en relación con la dosis y la concentración de bacilos BCG, vivos o muertos, de la vacuna. Habitualmente la cicatriz es indeleble, pero las de pequeño tamaño y las causadas por dosis bajas de vacuna pueden llegar a desaparecer con el paso del tiempo.

Existen otras formas de vacunación actualmente en desuso: la oral, y las técnicas de escarificación y multipunturas. Ninguna de estas técnicas permite una dosificación exacta¹.

Efectos secundarios y reacciones adversas

Las complicaciones de la BCG son raras y dependen de la técnica, el tipo y la dosis de la vacuna, la edad, y la situación inmunitaria del receptor. Se presentan en un 1-21% de los casos e incluyen fundamentalmente: a) locales: ulceración local persistente, adenitis inflamatoria supurada, queloides, y b) generales: BCG-itis, osteítis, lupus e infección diseminada (que puede ocurrir varios años después de la vacunación y que es más frecuente en personas con infección por el VIH sintomática, en inmunodeprimidos o en tratamiento con inmunosupresores)^{1,2,9,15}.

Nuevas vacunas

La TB continúa siendo un importante problema de salud pública, por lo que el interés por desarrollar nuevas vacunas ha crecido en los últimos años, y más aún cuando la vacuna BCG, cualquiera que sea su eficacia, es insuficiente para afrontar el desafío actual de la TB.

Son varios los objetivos que se plantean¹⁸:

- La vacuna ideal debería ser eficaz no sólo en los individuos que no están infectados, sino también en los que ya lo están, es decir, los que tienen más probabilidad de enfermar de TB en el futuro.
- No debe tener efectos secundarios y debe ser segura tras su administración a personas inmunocomprometidas.
- Se ha de conseguir un indicador adecuado de inmunidad protectora obtenida con la vacunación.
- Además, se debería establecer un compromiso entre las organizaciones internacionales, las agencias de fondos públicos y privados, y los fabricantes de vacunas para desarrollar protocolos para evaluar las vacunas candidatas^{1,3}.

Basándose en estos principios existe un amplio campo en el que promover iniciativas para desarrollar, evaluar e implementar diferentes vacunas frente a la tuberculosis. Es-

to supone un gran reto, dado que la respuesta inmunitaria frente a la tuberculosis es compleja y no conocemos todavía un test de laboratorio que permita medir la protección de la vacuna. La exposición a antígenos del bacilo produce respuesta inmunitaria del tipo de hipersensibilidad retardada, pero no se sabe cómo se correlaciona con una respuesta inmunitaria protectora frente a la tuberculosis. Los avances en las nuevas técnicas de biología molecular, que culminaron con la determinación de la secuencia genética del *M. tuberculosis*^{3,19}, han generado un nuevo y vasto repertorio de posibles candidatos a vacunas tuberculosas²⁰. En la actualidad se están investigando diferentes campos¹:

- La utilización de antígenos micobacterianos purificados.
- Vacunas preparadas con ADN micobacteriano, mediante la inoculación de los genes que provocan inmunidad protectora y que permite producir antígenos sin usar el agente infeccioso.
- La vacuna BCG recombinante (resultado de transferir al BCG, mediante técnicas de ingeniería genética, la porción del ADN de *M. tuberculosis* responsable de inducir una respuesta inmunitaria protectora).
- Vacunas auxotróficas (se obtienen por manipulación genética del BCG o de *M. tuberculosis*, consiguiendo mutantes bacilares en los que falta uno o varios elementos, como enzimas, aminoácidos, etc., esenciales para su supervivencia).
- Vacunas con micobacterias no tuberculosas.

Estas vacunas se están ensayando en modelos animales^{21,22}, y algunas de ellas serán pronto estudiadas en la fase I y II en humanos²³. Aún es demasiado pronto para considerar su evaluación en ensayos en fase III. El pase de cualquiera de estas vacunas para realizar un estudio en fase III será económicamente muy costoso, y además debe demostrar ser eficaz en al menos dos ensayos clínicos independientes; por ello, la OMS sugiere que, en primer lugar, se ensayen en poblaciones con alto riesgo de desarrollar tuberculosis, y si demuestran eficacia posteriormente se lleve a cabo un gran estudio que incluya a un gran número de candidatos.

Bibliografía

1. Salleras Sanmartí LI. Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1997.
2. Grupo de Trabajo de Enfermedades Transmisibles del PAPPS. Prevención de las enfermedades transmisibles. Aten Primaria 1999;24:110-4.
3. CDC. Development of new vaccines for tuberculosis. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). MMWR 1998;47:1-6.
4. Guleria I, Teitelbaum R. Howard Hughes auxotrophic vaccines for tuberculosis. Nat Med 1996;2:334-7.
5. Errezola Saizar M, Aristegui Fernández J, Gutiérrez Villamayor C, Pérez Díaz L, Zubillaga Huici P. Epidemiología de la TB infantil del País Vasco. An Esp Pediatr 1992;36:177-80.
6. Día Mundial de la TB. Disponible en: <http://www.msc.es/insalud.es/24-marzo-01>.
7. Grupo de trabajo de la Secretaría del Plan Nacional sobre Sida. Control de la TB en relación con la epidemia de infección por VIH/sida. Rev Esp Salud Pública 1999;73:533-47.
8. Carnell B. Tuberculosis rate by country. World Resources Institute, 1999 (fecha de acceso 17 de septiembre de 2002) p. 260-1. Disponible en: <http://www.overpopulation.com/faq/health/infectious-diseases/tuberculosis>
9. CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A Joint Statement by the ACET and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1996;45:1-18.
10. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. Clin Infect Dis 2000;(Suppl 3):S64-7.
11. Anónimo. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report - Tuberculosis Prevention Trial. Bull World Health Organ 1979;57:819-27.
12. Pongnhauss JM, Fine PEM, Stern JAC, Wilson RS, Msosa E, Gruer PJ et al. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. Lancet 1992;339:636-9.
13. Shelley MD, Kynaston H. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in T_a and T₁ bladder cancer. BJU Int 2001;88:209-16.
14. Duda RB, Yang H. Recombinant BCG therapy suppresses melanoma tumor growth. Ann Surg Oncol 1995;2:542-9.
15. Manual de Inmunizaciones. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Documentos técnicos de Salud Pública. Madrid: Comunidad de Madrid. Consejería de Salud 2001; p. 65-7.
16. Guerin N, Roure C. Calendario vacunal en los países de la Unión Europea (fecha de acceso 17 de septiembre de 2002). Disponible en: <http://www.ces.es/eurosurveillance/N0/en0-226.htm>
17. Caminero Luna JA. Tuberculosis 1989. Alcalá de Henares: Laboratorios Marion Merrell Dow, 1992.
18. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. Development of new vaccines for tuberculosis recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR 1998;47:1-6.
19. Young DB. Current tuberculosis vaccine development. Clin Infect Dis 2000;30(Suppl 3):S254-6.
20. García JF, Aguado JM. El futuro en la prevención de la tuberculosis. Med Clin (Barc) 1998;110:391-7.
21. McMurray DN. A coordinated strategy for evaluating new vaccines for human and animal tuberculosis. Tuberculosis 2001;81:141-6.
22. Ian M, Orme. New vaccines against tuberculosis. Infect Dis Clin North Am 1999;13:169-81.
23. Report of the meeting of the Working Group on Clinical Trials of New TB Vaccines. Geneva: WHO, 1999.