

# Influencia de la vacunación con BCG en la interpretación de la prueba de tuberculina

ROI PIÑEIRO PÉREZ<sup>A</sup>, MARÍA JOSÉ CILLERUELO ORTEGA<sup>A</sup> Y MARÍA JOSÉ MELLADO PEÑA<sup>B</sup>

<sup>A</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. España.

<sup>B</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

roipineiro@telefonica.net; mjose.cilleruelo@salud.madrid.org; mariajose.mellado@salud.madrid.org



## Puntos clave

- La BCG continúa siendo una vacuna polémica y existen defensores y detractores de la misma.
- La prueba de tuberculina continúa siendo el método más útil para la clasificación de la tuberculosis (TB) en sus diferentes estadios.
- No existe evidencia científica sobre cuál puede ser la influencia de la vacuna BCG en la interpretación de la prueba de tuberculina, ni tampoco sobre la duración de esta interferencia.
- Nuestra recomendación es obviar el antecedente de la vacuna BCG en niños mayores de 3 años (nivel de evidencia y grado de recomendación: C3).
- En niños menores de 3 años y vacunados con BCG, recomendamos confirmar el resultado positivo de la prueba de tuberculina con una técnica basada en IGRA (nivel de evidencia y grado de recomendación: C3).
- En situación de riesgo de desarrollar TB o de sospecha de enfermedad, deberá obviarse el antecedente de BCG y por tanto la validez del Mantoux será determinante.

## La vacuna BCG y su polémica historia

En 1908, Robert Koch y Camille Guérin desarrollaron la tuberculina, un derivado proteico purificado estándar de *Mycobacterium tuberculosis*. La intención inicial fue la de sintetizar la primera vacuna contra la enfermedad; sin embargo, ha terminado por convertirse en una prueba fundamental para el diagnóstico de la tuberculosis (TB). Koch murió 2 años después, pero Guérin siguió trabajando en la misma línea y, en 1921, desarrolló, junto a Albert Calmette, la primera y única vacuna existente por el momento contra la TB: el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) con capacidad de activar la respuesta inmunológica del huésped pero sin producir enfermedad<sup>1,2</sup>.

Se administró por primera vez al ser humano ese mismo año y desde entonces nunca ha estado exenta de polémica. La protección inducida necesita 2-3 meses para que sea eficaz y persiste como máximo 10-15 años<sup>1-6</sup>. Consiguió reducir el número de casos de TB meníngea y miliar en la edad pediátrica, pero las cifras de protección frente a otras formas de TB, sobre todo pulmonar, se mostraron muy variables: 14-84%<sup>5-8</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación tras el nacimiento en países con tasas de prevalencia de TB  $\geq 100$  casos/100.000 habitantes<sup>7</sup>. A pesar de ello, cada país sigue una política sanitaria diferente con respecto a la vacuna, debido a su dudosa eficacia y a la persistencia de brotes de enfermedad debidos a la BCG.

La vacuna se introdujo en España en 1924, pero no se recomendó su uso de forma sistemática hasta noviembre de 1965, cuando se ejecutó el Plan Nacional de Erradicación de la TB. En 1974, se ordenó el cese de la inmunización en Barcelona y, en 1992, se abandonó el uso de la vacuna en recién nacidos, tras la Conferencia de Consenso para el Control de la TB, debido a su incierta eficacia, la baja prevalencia de meningitis TB y la posible interferencia de la BCG en la lectura de Mantoux. Solo se mantuvo en País Vasco hasta el 2013<sup>2,6,8</sup>. La vacuna continúa siendo un tema polémico y existen en España defensores y detractores de la misma<sup>8</sup>.

## La prueba de tuberculina y su interferencia con la vacuna BCG

La prueba de tuberculina (PT) es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y una ayuda muy valiosa para el de la enfermedad, tanto en niños como adolescentes<sup>9</sup>. El documento de consenso español sobre diagnóstico de TB en la edad pediátrica concluye que debe considerarse positiva cualquier induración  $\geq 10$  mm, independientemente de los antecedentes de vacunación con BCG y también los resultados  $\geq 5$  mm en cualquier paciente en el que se sospeche la enfermedad, contacto íntimo con caso confirmado o sospechoso, niños con inmu-

nodepresión o infección por virus de la inmunodeficiencia humana y en conversiones de la prueba con resultados previamente negativos<sup>9</sup>.

La interferencia de la BCG con la PT se ha dado por cierta prácticamente desde la primera administración de la vacuna. *M. bovis* presenta numerosos antígenos comunes con otras especies de micobacterias, por lo que puede inducir una hipersensibilidad tuberculínica<sup>2</sup>. En los niños procedentes de países con alta endemia de TB, un resultado positivo en la PT suele ser secundario a infección por TB, con mayor probabilidad que a un efecto posvacunal<sup>10</sup>. Existen numerosos estudios que han analizado cómo debe interpretarse la PT en niños vacunados con BCG. Los estudios más relevantes durante los últimos 20 años han sido los siguientes.

En 1997, los CDC realizaron un estudio en Botswana<sup>11</sup>, concluyendo que en regiones con alta incidencia de TB, la PT permanece como una prueba fiable, con independencia de los antecedentes de vacunación. En 2000, Menzies<sup>12</sup> realizó una revisión de la literatura y concluyó que la BCG genera una PT positiva en las 4-8 semanas posteriores a su administración, pero que después el efecto posvacunal desaparece.

En 2002, se revisaron 26 artículos relacionados con la posible influencia de la BCG en la PT<sup>13</sup>. Los autores concluyen que la influencia de la vacuna desaparece a los 15 años de su administración. Consideran que las induraciones  $> 15$  mm no deben considerarse efecto posvacunal. Farhat et al<sup>14</sup> revisan la literatura médica publicada desde 1966, mediante un metaanálisis de 24 artículos que implican a un total de 204.203 sujetos vacunados con BCG. Concluyen que el efecto de la vacuna sobre la PT es mínimo, sobre todo si han transcurrido  $\geq 10$  años tras su administración. Sin embargo, Tissot et al<sup>15</sup> afirman que, en países en los que la incidencia de TB es baja, las induraciones  $< 18$  mm deben ser interpretadas como un efecto posvacunal.

En 2007, un estudio realizado en Líbano<sup>16</sup> sobre 4.721 niños vacunados al nacimiento mostró que solo 22 presentaron una induración  $> 10$  mm, por lo que concluyen que los niños vacunados pueden y deben ser testados con una PT. En 2008, Araujo et al<sup>17</sup> compararon a 724 niños vacunados al nacer frente a 273 no vacunados. Demostraron que, transcurridos 10 años, no existían diferencias en la lectura del Mantoux entre ambos grupos. Un estudio realizado en Taiwán<sup>18</sup> concluyó que el efecto de la vacuna sobre la PT desaparece a los 7 años de su administración.

A partir de 2009, comienzan a publicarse estudios que comparan los resultados de la PT con las nuevas técnicas basadas en *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA). Bakir et al<sup>19</sup> concluyeron que ELISPOT<sup>®</sup> presentaba menos falsos positivos que la PT. En una línea similar, un estudio italiano<sup>20</sup> afirmó que, en menores de 48 meses de vida, el QuantiFERON<sup>®</sup> presentaba mayor correlación con la TB activa que la PT. Lalor et al<sup>21</sup> pusieron en duda las ventajas del IGRA, sobre todo al realizar un cribado de TB en niños procedentes de zonas de alta endemia.

En 2010, Katsenos et al<sup>22</sup> propusieron que, en poblaciones con baja endemia de TB, los vacunados con un resultado positivo de la PT deberían ser analizados también mediante IGRA. Los últimos estudios publicados recomiendan una

actitud diagnóstica similar, si bien indican que la actuación terapéutica debe ser individualizada, en función de la endemicidad de cada país<sup>23,24</sup>. En 2012, algunos autores indican la realización de una técnica IGRA incluso en niños con una PT negativa<sup>25</sup>, mientras que otros siguen concluyendo que en países con alta endemicidad de TB los resultados de la PT son fiables y que el IGRA ofrece pocas ventajas con respecto a la clásica lectura de Mantoux<sup>26,27</sup>.

En 2013, los autores del presente manuscrito publicaron un estudio<sup>28</sup> realizado sobre una población de 1.074 niños procedentes de diversas áreas geográficas, la mayoría de ellas endémicas para TB. Solo 2 variables influyeron en el resultado de la PT: la edad y la BCG. El resto de las variables, incluyendo nutrición, porcentaje de linfocitos CD4 e infestación por parásitos intestinales, no modificaron el resultado de la lectura de Mantoux. Al estratificar el análisis según diferentes rangos de edad, se comprobó que el efecto de la vacuna desaparece a partir de los 3 años desde su administración.

## Recomendaciones para interpretar la prueba de tuberculina en niños vacunados con BCG

No existe suficiente evidencia científica para determinar con certeza el efecto de la BCG sobre la PT, ni tampoco sobre el tiempo que puede persistir dicho efecto. Sí parece existir acuerdo científico en considerar infección por TB cualquier induración  $\geq 15$  mm. También en no valorar el antecedente de la BCG transcurridos 10-30 años desde la administración de la vacuna<sup>14,17</sup>, o incluso tras solo 3-7 años, según diversos autores<sup>18,28,29</sup>.

En los países con endemicidad alta de TB, la mayoría de los autores tienden a obviar el antecedente de la BCG, considerando que la PT sigue siendo una prueba diagnóstica útil y fiable<sup>11,16,26,27</sup>. Por el contrario, en países con baja endemicidad de TB, los autores exponen posturas más cautelosas: consideran un posible efecto posvacunal y recomiendan la confirmación mediante IGRA<sup>20,23-25</sup>. Sin embargo, es precisamente en los países con baja incidencia de TB donde no parece necesario el uso de la vacuna y, por tanto, es menos probable que tengamos que plantearnos el antecedente de la BCG al interpretar la PT, salvo al atender a niños inmigrantes o procedentes de adopción internacional.

Las técnicas IGRA pueden ayudar a clarificar el debate entre infección por TB y efecto posvacunal, pero es complicado en casos de resultados indeterminados, como en menores de 2-5 años, niños inmunodeprimidos y poblaciones en las que estas nuevas técnicas aún no están validadas. Es importante considerar además la relación coste/beneficio de estas nuevas y caras técnicas comparadas con la PT<sup>30</sup>. No cabe duda de que este es un problema que se debe resolver en los países desarrollados. Mientras tanto, la PT debe seguir siendo la prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa en niños en cualquier medio. Cumpliendo las recomendaciones de la OMS, la BCG se seguirá administrando en países con escasos recursos, la mayoría de ellos

con alta endemicidad de TB y sin posibilidad de acceder a las técnicas IGRA. Es en estas regiones donde debe esclarecerse cómo interpretar el Mantoux en niños vacunados.

Según nuestra experiencia, y considerando que partimos de una población procedente de países con alta endemicidad de TB y, en su mayoría, vacunados con BCG, podemos recomendar:

- Que el antecedente de la vacuna no sea tenido en cuenta al valorar la PT en niños  $> 3$  años y considerar cualquier induración  $\geq 10$  mm como un resultado positivo, realizar pruebas de imagen e iniciar el tratamiento correspondiente.
- En niños  $< 3$  años, con escasa de BCG, recomendamos realizar un estudio mediante IGRA, ya que en esta situación puede ser un procedimiento diagnóstico complementario a la PT. Si el resultado del IGRA es negativo, sería prudente mantener una observación clínica sin iniciar tratamiento. Si el resultado es positivo, evidentemente debe iniciarse tratamiento. Si el resultado es indeterminado, o bien la técnica no está disponible, ejemplo de lo que sucede en países en vías de desarrollo, nuestra recomendación es obviar el antecedente de la vacuna y considerar la PT como positiva.

Esta posición evidencia que se podría estar tratando innecesariamente a niños sanos como consecuencia de falsos positivos de la PT, pero debemos considerar que los niños  $< 3$  años son precisamente los que presentan no solo un mayor riesgo de desarrollar enfermedad TB, sino también de presentar las formas más graves de la misma.

## Conclusión

La influencia de la vacuna BCG sobre la PT es una cuestión en la que no existe suficiente evidencia científica para determinar si realmente la vacuna interfiere en la lectura de Mantoux y, menos aun, durante cuánto tiempo puede perdurar esta interferencia.

Las recomendaciones indicadas en este manuscrito presentan solo un nivel de evidencia C3: opinión de expertos. Nuestra conclusión es que el efecto de la BCG sobre la PT existe, pero solo debe ser tenido en cuenta en niños  $< 3$  años, con certeza de estar vacunados y en los que la actuación diagnóstica y terapéutica ante una PT positiva dependerá principalmente de 2 factores: la endemicidad de TB en el país de origen y la posibilidad de realizar un estudio mediante IGRA. En mayores de 3 años nuestra recomendación es obviar siempre el antecedente de la vacunación con BCG.

Con independencia de estas 2 posiciones, es importante transmitir a los pediatras que, en cualquier situación de riesgo de desarrollar TB, o de sospecha de enfermedad, deberá obviarse siempre el antecedente de la BCG y, por tanto, la validez del Mantoux será determinante.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Lalvani A, Sridhar S. BCG vaccination: 90 years on and still so much to learn... Thorax. 2010;65:1036-8.
2. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Jiménez Fuentes MA, Milá Augé C, Solsona Peiro J, de Souza-Galvao ML, et al. La vacuna BCG: la controversia continua. Vacunas. 2003;4:95-101.
3. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. 1995;96:29-35.
4. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG in the southern United States. Am Rev Resp Dis. 1966;93:171-83.
5. Tuberculosis Prevention Trial. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Indian J Med Res. 1979;70:349-63.
6. Alcaide J, Altet MN, Salleras L. Vacuna BCG. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Ed. Masson; 2003. p. 529-74.
7. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:193-6.
8. Pérez-Trallero A. Tuberculosis. España es diferente y el olvido de la BCG. An Pediatr (Barc). 2006;64:1-4.
9. ●● Moreno Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc). 2010;72:283.e1-14. (\*\*)
10. Carceller A, Lebel MH. Prevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. An Pediatr (Barc). 2005;62:207-9.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculin skin test survey in a pediatric population with high BCG vaccination coverage -Botswana, 1996. Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46:846-51.
12. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? Clin Infect Dis. 2000;31:S71-4.
13. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax. 2002;57:804-9.
14. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin test: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:1192-204.
15. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis. 2005;40:211-7.
16. ● Sleiman R, Al-Tannir M, Dakdouki G, Ziade F, Abou Assi N, Rajab M. Interpretation of the tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin vaccinated and nonvaccinated school children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:134-8.
17. Araujo Z, de Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. Vaccine. 2008;26:5575-81.
18. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:1401-6.
19. Bakir M, Dosanji DP, Deeks JJ, Soysal A, Millington KA, Efe S, et al. Use of T cell-based diagnosis of tuberculosis infection to optimize interpretation of tuberculin skin testing for child tuberculosis contacts. Clin Infect Dis. 2009;48:302-12.
20. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, Veneruso G, Becciolini L, Azzari C, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:510-4.
21. Lalor MK, Ben-Smith A, Gorak-Stolinska P, Weir RE, Floyd S, Blitz R, et al. Population differences in immune responses to bacille Calmette-Guérin vaccination in infancy. J Infect Dis. 2009;199:795-800.
22. Katsenos S, Nikolopoulou M, Konstantinidis AK, Gartzonika C, Gogali A, Margelis I, et al. Interferon-gamma release assay clarifies the effect of bacille Calmette-Guérin vaccination in Greek army recruits. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14:545-50.
23. Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, Flores JA, Graviss EA, Smith KC. Comparing the tuberculin skin test and T.SPOT.TB blood test in children. Pediatrics. 2011;127:e31-8.
24. Mahan CS, Johnson DF, Curley C, van der Kuyp F. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15:174-8.
25. ● Basu Roy R, Sotgiu G, Altet-Gómez N, Tsolia M, Ruga E, Velizarova S, et al. Identifying predictors of interferon-g release assay results in pediatric latent tuberculosis: a protective role of bacillus Calmette-Guérin? A pTB-NET collaborative study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:378-84.

26. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, et al. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:496-502.
27. Raharimanga V, Ratovoson R, Ratsitorahina M, Ramarokoto H, Rasolofo V, Talarmin A. Tuberculin reactivity in first-year schoolchildren in Madagascar. Trop Med Int Health. 2012;17:871-6.
28. ● Piñero R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, Medina-Claros A, García-Hortelano M. Tuberculin skin test in Bacille Calmette-Guérin vaccinated children. How should we interpret the results? Eur J Pediatr. 2012;171:1625-32.
29. Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. Chest. 2007;131:1806-10.
30. Hernández-Garduño E, Huitrón Bravo GG. The predictive value of interferon-release assays and tuberculin skin test: what about those not vaccinated with bacillus Calmette-Guérin? Chest. 2013;143:1514-5.

## Bibliografía recomendada

Sleiman R, Al-Tannir M, Dakdouki G, Ziade F, Abou Assi N, Rajab M. Interpretation of the tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin vaccinated and nonvaccinated school children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:134-8.

*Estudio realizado sobre 4.271 niños libaneses, 62% vacunados con BCG en el primer año de vida. Los autores no encuentran diferencias significativas en el resultado de la prueba de la tuberculina (PT) entre vacunados y no vacunados, por lo que concluyen que los niños que han recibido BCG pueden y deben ser testados con una PT en caso necesario. Los autores defienden además la necesidad de seguir administrando la BCG en regiones de alta endemicidad de TB al proteger frente a formas graves de la enfermedad (meníngea y miliar).*

Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. Chest. 2007;131:1806-10.

*Estudio retrospectivo de cohortes que analiza datos de 2.953 niños aborígenes de la región canadiense de Saskatchewan, con elevada incidencia de tuberculosis (TB). De ellos, 1.086 vacunados con BCG al nacimiento. Los autores estudian varios puntos de corte en la PT y concluyen que, en niños mayores de 4 años, no existen diferencias significativas entre vacunados y no vacunados cuando el punto de corte entre un resultado positivo y negativo es 10 mm.*

Moreno Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc). 2010;72:283.e1-14.

*Documento de consenso español sobre el diagnóstico de la TB en la edad pediátrica, de obligada lectura.*

Méndez-Echevarría A, González-Muñoz M, Mellado MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R, Pérez E, et al. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an interferon-gamma release assay as a reference standard. Pediatr Infect Dis J. 2011; 30:426-8.

*Estudio español, transversal y multicéntrico, sobre 459 niños en los que, por diversos motivos, se realiza una PT y al mismo tiempo un test basado en IGRA (QuantiFERON-TB® Gold Test In Tube). Los autores demuestran que la técnica IGRA, excluyendo un 4,3% de resultados indeterminados, muestra una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99%, por lo que consideran que se trata de una prueba complementaria muy útil en el diagnóstico de la TB, así como para poder diferenciar los falsos positivos de la PT secundarios a la BCG de los verdaderos positivos.*