



VACUNA BCG

1 - Objetivos

- Conocer el riesgo de morbilidad relacionada a la infección por *M. tuberculosis* en la población pediátrica.
- Conocer las características de la vacuna BCG
- Conocer el esquema actual de la aplicación de la vacuna BCG
- Evaluar la eficacia en la prevención relacionada a las diferentes formas de presentación de la tuberculosis
- Diferenciar la reacción habitual de la aplicación de la vacuna BCG de las complicaciones
- Conocer las indicaciones y contraindicaciones para la aplicación de la vacuna BCG

2- Contenidos

Situación epidemiológica en Argentina y en Latinoamérica

El año 2015 significó un momento decisivo con relación a la tuberculosis ya que era el plazo límite establecido para el cumplimiento de las metas relacionadas con los objetivos mundiales del milenio, continuando con estrategias de sustentabilidad hacia la mortalidad 0 y la eliminación de la tuberculosis. Los nuevos objetivos establecidos para el 2030 apuntan a finalizar la epidemia de tuberculosis con la reducción del 90% de las muertes por tuberculosis y la reducción del 80% en la tasa de incidencia de tuberculosis comparando con el 2015.

A pesar de los logros, es una enfermedad que continúa siendo un problema importante de la Salud pública en el mundo incluyendo a América latina ya que es una infección que está asociada directamente a la situación socioeconómica, favorecida por las migraciones, con un incremento de poblaciones en situación marginal. Además, la infección por VIH ha sido otro factor que contribuyó a la mayor circulación del *M. tuberculosis* y se relaciona también con mayor mortalidad. Las dificultades en el cumplimiento de un tratamiento prolongado y la emergencia de micobacterias multirresistentes son los desafíos que continúan complicando esta situación. Es la novena causa de muerte a nivel mundial con 1, 3 millones de fallecimientos estimados en el 2016 en la población sin VIH y 374.000 en personas con VIH.

El informe de la OMS refiere que fueron estimados aproximadamente 10,4 millones de casos nuevos de tuberculosis en el 2016, de los cuales el 90% fueron adultos (65% varones y 25% mujeres) y 10% (1,0 millón) en niños. El 10% de los casos nuevos fueron en personas con VIH de las cuales 74% viven en África.

En 2016 el 56% de los casos nuevos se presentaron en cinco países: India, Indonesia, China, Pakistán y Filipinas. A nivel mundial, la incidencia de la tuberculosis ha disminuido en un promedio de un 2% por año desde 2000, pero debería de disminuir 4% – 5% por año para alcanzar la meta del 2020 en la estrategia de eliminación de la tuberculosis. Por otra parte, la tasa de mortalidad está descendiendo en un promedio de 3% por año.

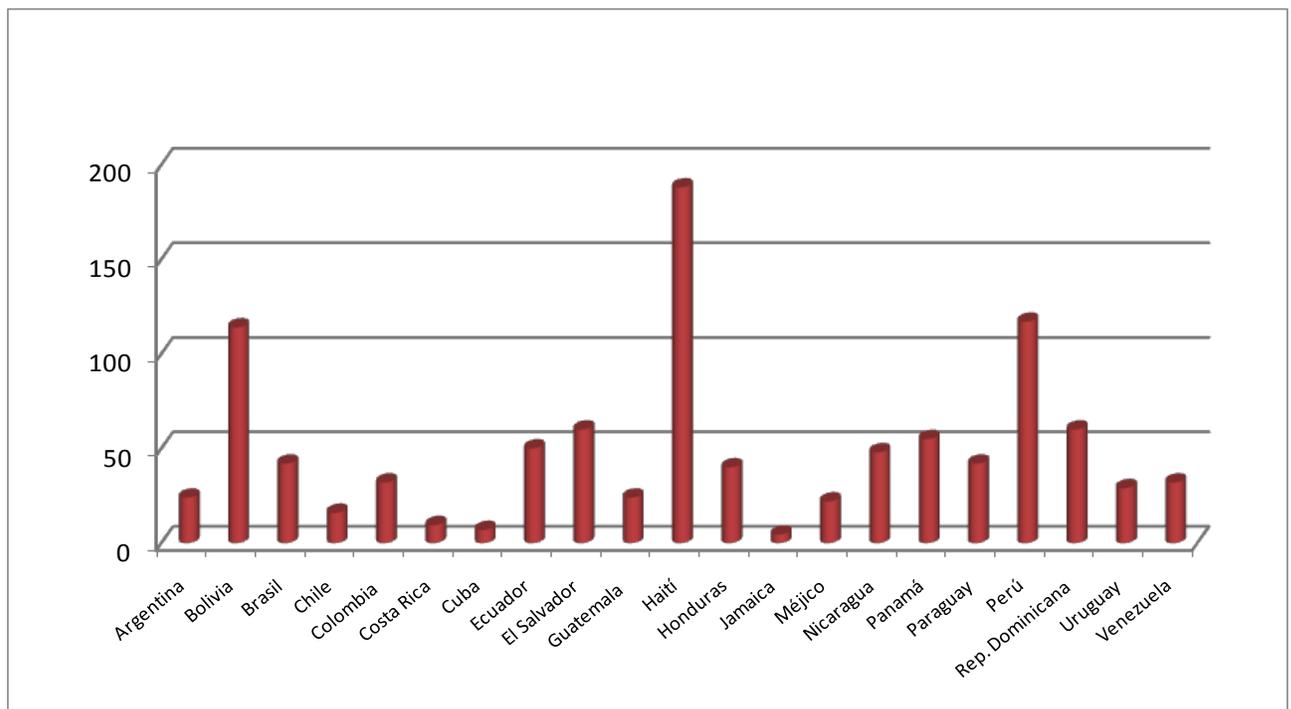
En América la incidencia estimada en el 2016 fue de 274.000 casos nuevos (27/100.000 habitantes), con una mortalidad de 1,7/100.000 habitantes, ligeramente menor que el año previo. El 85% fueron tuberculosis pulmonar y de éstos el 77% tuvo confirmación bacteriológica. En menores



de 15 años la incidencia estimada fue de 33.000 casos que corresponde casi al 10% de los diagnósticos de tuberculosis. Se estima que fallecieron 4.600 niños sin VIH y 1.860 niños con VIH menores de 15 años por tuberculosis en la región de las Américas, lo que corresponde a alrededor del 30% de cada grupo. La tasa de incidencia de tuberculosis en América Latina presenta una amplia disparidad entre los países.

En el 2016 las tasas más altas estimadas fueron en Haití con 206/100.000 habitantes, también en Bolivia y Perú con más de 100/100.000 habitantes, mientras que las menores tasas las presentaron Chile con 16/100.000 habitantes, Costa Rica 9,5/100.000 habitantes, Cuba 6,9/100.000 habitantes, Jamaica con 4,5/100.000 habitantes y en Puerto Rico 2/100.000 habitantes.

Tasa estimada de tuberculosis por 100.000 habitantes en América Latina. 2016



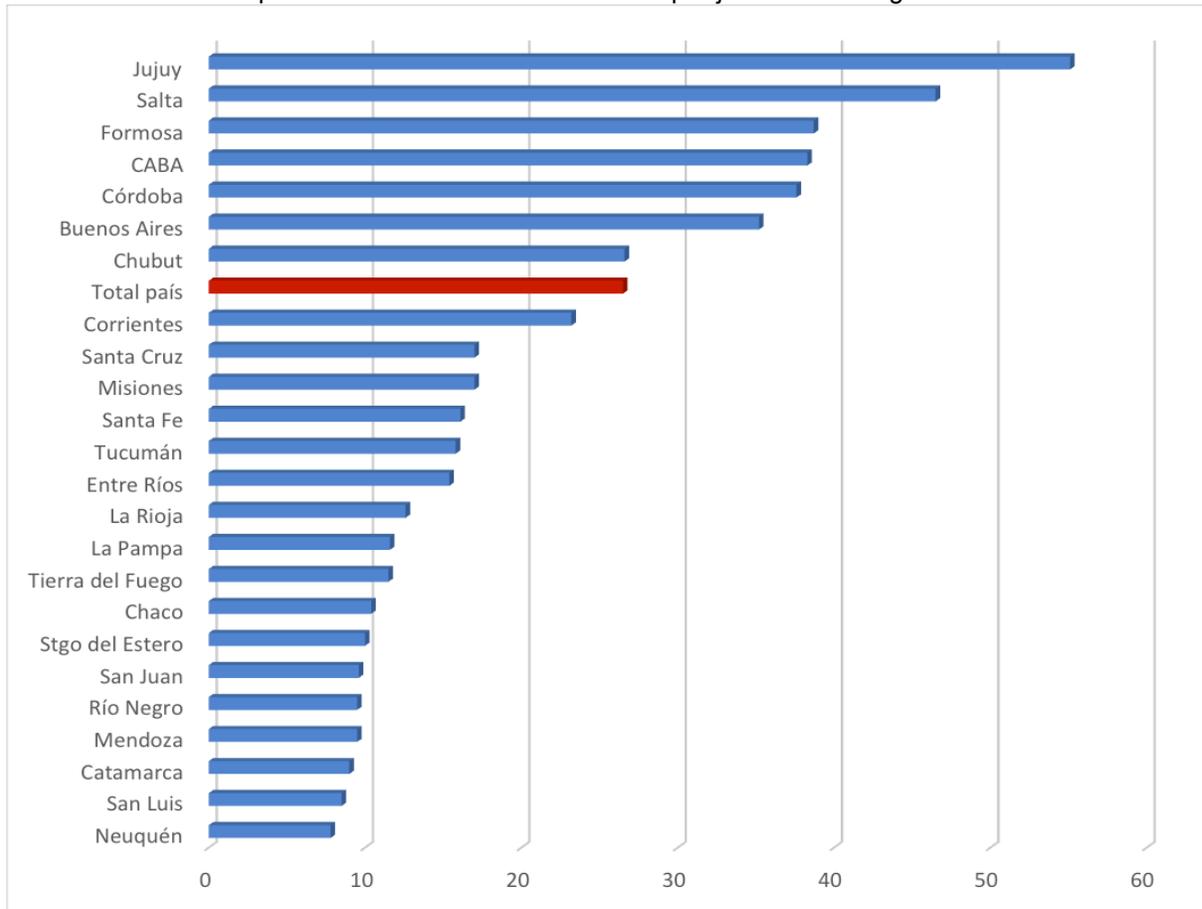
Fuente: WHO Global tuberculosis report 2017

En Argentina si bien, la tasa de incidencia es moderada, en el 2016 se notificaron 11.560 casos nuevos lo que resulta en un aumento con respecto al año previo (26,5 vs 25/100.000 habitantes), identificándose, además un incremento en el grupo de jóvenes. Por otra parte, se incrementó la mortalidad 5% mayor que en el 2015. El 16,7% de los casos notificados fueron en menores de 20 años, de los cuales el 47% fue en menores de 15 años. Esto evidencia las dificultades en el control de los contactos y las barreras en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.



Se observan grandes diferencias en el número de casos notificados por habitante en cada una de las jurisdicciones. En 2016 la tasa de notificación global fue de 23,9 por 100.000 habitantes, alcanzando en Jujuy y Salta cifras 6,5 veces más elevadas que en Neuquén, San Luis y Catamarca, en donde se presentaron el menor número de notificaciones con cifras bajas de 7-9/100.000 habitantes. En la Ciudad y Provincia de Buenos Aires la tasa es mayor a la media del país, pero debe ser analizada teniendo en cuenta la diversidad de su población y las migraciones. Buenos Aires notificó casi la mitad del total de casos nuevos y recaídas y el 73% de los casos con tratamiento previo. La tasa de notificación en la población pediátrica varía según el grupo de edad a considerar. Si bien la tendencia de la notificación de casos de tuberculosis ha descendido durante los últimos años, durante el último decenio se incrementó la desigualdad en la distribución del problema entre diferentes departamentos y en los últimos cuatro años se invirtió la tendencia con un cremento anual de 3,5%. En la población pediátrica el descenso en la última década no fue homogéneo y se produjo a expensas de los grupos de 5 a 9 y 10 a 14 años, mientras que no se observó variación en el grupo de 0 a 4 años y en el grupo de 15 a 19 años hubo un aumento de 2,9%.

Tasa de tuberculosis por 100.000 habitantes notificadas por jurisdicción. Argentina 2016





Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Emilio Coni” con base en los datos de los Programas de Control de la Tuberculosis de las 24 jurisdicciones del país. Ministerio de Salud, Argentina, diciembre de 2017.

En el 2016 se notificaron 10.423 casos de tuberculosis incluyendo los nuevos y las recaídas con una tasa de 23,9/100.000 habitantes, mayor en relación años previos. Aproximadamente el 70% se confirmaron bacteriológicamente constituyendo una fuente de infección en la población. En los menores de 15 años se notificaron 853 casos nuevos y recaídas en este período.

Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes en pediatría son la ganglionar y la pleural, con mayor frecuencia de la localización ganglionar en los menores de 15 años y la pleural en los de 15 a 19 años.

En los últimos años se notificaron 32 meningitis tuberculosas en menores de 5 años, correspondiendo 16 al 2014, 5 al 2015 y 11 al 2016. La tasa de mortalidad en menores de 20 años en el 2016 fue de 0,18/100.000 habitantes con 6 casos más con respecto al año anterior. Si bien en los últimos años se ha observado un descenso de los casos notificados en la población general, la enfermedad continúa ocasionando mayor número de casos por habitantes en las edades más jóvenes, determinando el riesgo de contacto en la población infantil.

Características del agente y sus aspectos epidemiológicos

El *Micobacterium tuberculosis*, descubierto por Roberto Koch en 1882, es el principal agente causal de la tuberculosis. Es un bacilo aerobio estricto, de multiplicación lenta y resistente a los antisépticos comunes, al pH y a la desecación. La vía de contagio es por la inhalación de bacilos. El 70% de las personas inmunocompetentes no desarrollan infección y el 30% que se infecta desarrolla inmunidad contra las proteínas de la micobacteria. En alrededor del 5 - 10% de la población la primoinfección puede evolucionar y desarrollar una enfermedad pulmonar o diseminarse por vía linfohemática hacia otros órganos, incluyendo SNC dentro del primer o segundo año luego de la primoinfección, desarrollándose con menor frecuencia compromiso de otros órganos (hueso, riñón) después del año.

La tuberculosis afecta a diferentes órganos, siendo el compromiso pulmonar la manifestación más frecuente de la enfermedad. En el inicio de la infección se produce una respuesta inflamatoria inicial que incluye la producción de anticuerpos, la hipersensibilidad retardada, aumento de la actividad macrofágica y la reacción granulomatosa. Esta última es la que limita la diseminación disminuyendo la posibilidad de progresión y desarrollo de enfermedad grave.

En la mayoría de los casos, después de un período de incubación de 4 a 12 semanas, la infección cursa en forma asintomática o con síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general y tos que ceden sin tratamiento específico. Posteriormente permanece en forma latente con un riesgo entre el 10% al 20% de reactivación en algún momento de la vida. Si bien en los adultos es más frecuente y se asocia, generalmente a reactivación de la infección con compromiso pulmonar, los niños tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves y diseminadas. La edad menor a 5 años, la malnutrición y la presencia de enfermedades con inmunocompromiso son factores que se asocian con mayor riesgo de desarrollar enfermedad.



Es importante recordar que el diagnóstico en los niños puede ser dificultoso considerando que la mayoría no son bacilíferos, por lo cual hay que basarse en los datos clínicos y epidemiológicos.

La relación entre la vacunación con BCG y la interpretación de la PPD es controvertida principalmente en áreas de alta prevalencia de tuberculosis. Por otra parte se ha informado que el riesgo de reactivación de tuberculosis es de 10-20% entre los niños de 5 años o menores con una PPD mayor de 10 mm.

Se considera como PPD positiva cuando la induración en la zona de la aplicación es de 10 mm o más en los niños inmunocompetentes o de 5 mm o más en los niños con infección por VIH y otros pacientes inmunocomprometidos. En niños con vacunación previa podría considerarse como positiva con más de 15 mm.

También es necesario recordar que la reacción negativa no descarta tuberculosis y que pueden presentarse reacciones falsas positivas considerando que es una reacción cutánea de hipersensibilidad. En un estudio publicado recientemente se observó que la administración de la BCG puede ser una causa de falsos positivos en la lectura de la PPD en niños menores de 3 años, no observándose interferencia en los mayores.

No existe diferencia entre la reacción debida a la enfermedad y la relacionada a la vacunación BCG.

La prueba tuberculínica (PPD) positiva sólo es indicativo de infección, no de enfermedad y por lo tanto, ante la sospecha clínica se requiere además la presencia de al menos otros dos criterios: epidemiológico, radiológico, histológico o baciloscopia.

En caso de tener que aplicarse la vacuna antisarampionosa, se recomienda aplicarla conjuntamente debido a que puede suprimir en forma temporal la reactividad de la PPD.

Existen otros métodos más específicos para el diagnóstico de tuberculosis, IGRAs (del inglés Interferon-gamma Release Assay), que evalúan la producción de interferon-gamma en sangre para antígenos específicos que no están presentes en la BCG ni en las micobacterias ambientales. Recientemente se ha desarrollado una nueva generación, el QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus), que estimula la producción de interferón gamma por parte de las células CD4 y CD8, por lo que podría ser útil para identificar a las personas con mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa. Algunos autores consideran que sería de poca utilidad en países con alta prevalencia de infección debido a la incapacidad de distinguir una enfermedad de una infección latente. El uso combinado de la prueba de tuberculina y QFT podría permitir una exclusión más rápida de la enfermedad, pero se debe tener en cuenta que existen falsos negativos que podrían estar relacionados con la edad, comorbilidades e inmunodepresión.

En los enfermos con tuberculosis activa las pruebas como el QFG podría ser una herramienta complementaria, pero todavía son necesarios estudios más amplios en diferentes poblaciones para evaluar mejor el rol de estos métodos de diagnóstico.

Actualmente se está utilizando la prueba rápida Xpert MTB/RIF, una técnica molecular que mejorar y acelerar considerablemente el diagnóstico de la tuberculosis y de la farmacorresistencia. La OMS publicó un documento recomendando su utilización como prueba inicial principalmente para diagnóstico en población en la que se sospeche multirresistencia o pacientes con VIH.

Las medidas para el control de la tuberculosis en países con una prevalencia mayor a 30 casos/100.000 habitantes continúan incluyendo la inmunización con la vacuna disponible actualmente que contiene el Bacilo Calmette Guérin (BCG), con cobertura de 90% y la identificación con el tratamiento adecuado de la enfermedad y el abordaje de los contactos.

Agente inmunizante

Si bien está claro que sería necesario contar con vacunas con mayor eficacia para disminuir el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, hasta la actualidad, la BCG es la única vacuna disponible para el control de la Tuberculosis. Se introdujo al Programa Ampliado de Inmunizaciones de la OMS en 1974.

La vacuna BCG es una vacuna preparada a partir de una cepa madre atenuada de *M. bovis* que fue obtenida por Calmette y Guérin en el Instituto Pasteur de París mediante subcultivos durante 13 años, se emplea desde 1921. Actualmente existen diferentes subcepas que son utilizadas en diferentes países y toman el nombre del laboratorio o lugar donde han sido cultivadas. Son vacunas liofilizadas y la cantidad de Unidades Formadoras de Colonia por mililitro (UFC/ml) varía en cada una de ellas. Algunas de ellas son:

- Danesa 1331 (Copenhague): 2 a 8 millones.
- Glaxo 1077 (derivada de la subcepa Danesa): 2 a 10 millones.
- Moreau (Brasil): 2 a 8 millones.
- Pasteur 1173 P2 (Francia): 2 a 8 millones.
- Tokio 172 (Japón): 30 millones.
- Pasteur (Buenos Aires): 3 a 8 millones.
- Rusa (India): 1 a 33 millones.

Se reconstituye con solución salina normal al 0.9%, o agua destilada en las cantidades recomendadas por el fabricante. El diluyente de la vacuna producida por el Laboratorio Central de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires es Souton 1+3. Una vez reconstituídas todas tienen en cada dosis de 0,1 ml entre 50.000 y 1.000.000 de unidades viables.



La temperatura para su conservación y transporte es entre 2°C y 8°C, siendo su validez de 12 a 24 meses, según el laboratorio productor. Debe protegerse permanentemente de la luz solar, directa o indirecta (antes y después de ser reconstituida). Los frascos multidosis debe utilizarse dentro de las 8 hs., conservando los requerimientos mencionados, y si queda un remanente hay desecharlo.

Se recomienda la aplicación intradérmica preferentemente en la región deltoidea derecha (por convención).

Inmunogenicidad y eficacia clínica

A pesar de la amplia utilización de la vacuna BCG, su eficacia sigue siendo un tema de controversia. La duración de la inmunidad conferida por la vacuna no se conoce adecuadamente, pero disminuye gradualmente a lo largo de los años, siendo variable en la edad adulta. En un estudio retrospectivo poblacional realizado en Noruega mostró que la eficacia de la vacuna para la tuberculosis pulmonar fue de 67% en niños menores de 10 años, 63% de 10 a 19 años y 50% en la población de 20 a 29 años. Considerando la complejidad de la respuesta inmunológica desarrollada, es importante tener en cuenta también el componente ambiental en la evaluación.

Numerosos estudios muestran que la vacuna BCG reduce la diseminación hematogena del bacilo desde el sitio primario de infección, pero no previene la primoinfección ni la enfermedad pulmonar. Ejerce sí un efecto protector contra las formas de tuberculosis que hacen diseminación linfohematogena después de la primoinfección, como la tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa.

En un trabajo publicado en Argentina en 1988 se observó que la protección conferida por BCG de acuerdo con la presentación clínica es de:

- 73% todas las formas de TBC
- 100% para meningitis tuberculosa
- 88% TBC miliar

En estudios de metaanálisis publicados se informa la eficacia de la vacunación en el período neonatal:

- 73% (IC95% 67.0 – 79.0) para meningitis tuberculosa
- 77% (IC95% 58.0 – 87.0) para enfermedad diseminada
- 65% (IC95% 11.8 – 86.0) de las muertes por TBC
- 50% (IC 95% 39.0 – 64.0) de todos los casos de TBC

La protección es mayor cuando la vacuna se aplica en el primer año de vida.

En una revisión sistemática publicada en 2014 se analizaron 18 estudios evaluando la protección de la vacuna BCG para la tuberculosis pulmonar y 6 estudios en los que se evaluó también la protección para la tuberculosis meníngea y miliar. La protección para tuberculosis



pulmonar fue mayor en los estudios que evaluaron niños vacunados en el período neonatal (RR 59%; IC 95%: 42% - 71%) o en el grupo de niños al ingreso escolar a los que se les realizó la evaluación con pruebas tuberculínicas (RR 74%; IC 95%: 63% - 82%), mientras que en los estudios en los que no se realizó evaluación la protección global fue menor (RR 41%; IC 95%: 0% - 65%). No se detectó diferencia en la eficacia asociada a la cepa de vacuna utilizada. Por otra parte, la protección para la tuberculosis meníngea y miliar fue alta, tanto en los lactantes como en los niños testeados (RR 99%; IC 95%: 23% - 99% y RR 99%; IC 95%: 75% - 100%). En niños mayores no se observó diferencia estadística en los vacunados comparados con los que no se les administró la vacuna BCG en la infancia.

En América latina la cobertura con vacuna BCG alcanza al 90% o más de los niños en la mayoría de los países.

Esquemas. Vía y dosis.

Antes de la aplicación de la vacuna es importante girar el frasco o ampolla para homogeneizar adecuadamente el contenido.

- **Esquema:** 1 única dosis antes del mes de vida. Preferentemente al egreso de la maternidad.
- **Vía:** intradérmica estricta en la inserción inferior del músculo deltoides del brazo derecho.
- **Dosis:** 0,1 ml

La inyección intradérmica produce una elevación de la piel que desaparece en media hora. Puede observarse también un nódulo plano eritematoso de 3 mm a las 24-48 hs. El nódulo puede desaparecer o persistir hasta la 2º o 3º semana, en que aumenta de tamaño, se eleva y adquiere un tono rojizo de mayor intensidad. A los 30 – 60 días se produce una pequeña ulceración con salida de material seropurulento; luego se seca, se cubre con una costra que cae dejando una cicatriz característica, deprimida, en sacabocado, del tamaño de una lenteja, primero de color rojizo y luego acrómica. El proceso evoluciona en un lapso de 4 a 8 semanas, es indoloro y no requiere tratamiento alguno.

En alrededor del 10% de la población, no se manifiesta esta reacción y no se observa escara o cicatriz en el sitio de la aplicación de la BCG. Otra situación son las reacciones abortadas, denominándose de esta manera cuando se desarrolla una pápula o pústula alrededor de la 6ª a 10ª semana luego de la vacunación, pero desaparece alrededor de la 14ª semana sin dejar escara. Este fenómeno se ha observado en el 3% al 10% de los niños vacunados. Estos hechos no se correlacionan con falta de protección.

Se debe advertir a los padres sobre la evolución normal de la vacunación y que no deben aplicarse antisépticos, ni apósitos, ni realizarse curaciones locales que entorpezcan la evolución normal de la vacuna.

De acuerdo con la evidencia científica, la administración de una dosis de refuerzo no ofrece protección adicional contra las formas graves de tuberculosis y desde el punto de vista epidemiológico la tasa de enfermedad en la población de 5 a 15 años es baja.

A principios del 2007, en Argentina, se eliminó la indicación de la aplicación de la dosis al ingreso escolar o a los 6 años (resolución 195/07 del Ministerio de Salud de Nación). Por lo tanto:

Indicaciones

Se recomienda la aplicación en el recién nacido, con más de 1500 g, antes del egreso de la maternidad. Si bien algunos estudios con una muestra pequeña han informado mejor respuesta inmunológica en niños vacunados más tardíamente, hay que tener en cuenta que la edad de mayor riesgo para el desarrollo de una forma grave posterior a la infección son los menores de 5 años y especialmente menores de 1 año. Para que la vacuna sea efectiva debe ser administrada previa a la infección primaria y considerando nuestra situación epidemiológica, se recomienda que la primera dosis de vacuna se aplique lo más precozmente posible, en el período neonatal, para proteger contra estas formas graves de la enfermedad. Los estudios que evaluaron la respuesta inmunológica en niños prematuros o de bajo peso demostraron una respuesta adecuada, aunque a veces podía ser más tardía. No se observó incremento de eventos adversos en estos grupos. Estas observaciones también fueron informadas en niños de 31 – 33 semanas de edad gestacional vacunados dentro de las 72 hs de vida comparando con los vacunados al cumplir 34 sem de edad corregida. En áreas de alta incidencia de tuberculosis la administración a los prematuros se relacionó con menor mortalidad en el primer año de vida.

Los niños menores de 6 años que reciban quimioprofilaxis y no fueron vacunados previamente, deberán ser vacunados inmediatamente luego de finalizada la misma.

- Todo paciente que recibió la dosis de BCG al nacimiento, sin cicatriz y documentada en el certificado de vacunación no tiene indicación de revacunación.
- En el caso de pacientes sin documentación de vacunación y sin cicatriz, se recomienda la aplicación de la vacuna BCG hasta los seis años, 11 meses y 29 días.
- No se requiere otra dosis luego de los 6 años de edad.

Contraindicaciones y precauciones

- Enfermedades con grave compromiso del estado general.
- Afecciones generalizadas de la piel.
- Enfermedades infecciosas como sarampión (inmunocompromiso transitorio), por lo que se recomienda esperar 1 mes de transcurridas la enfermedad.
 - Niños con inmunodepresión primaria o secundaria, linfomas, leucemias, neoplasias generalizadas, quimioterapia, dosis inmunosupresoras de corticoides, infección con VIH, debido a que presentan mayor riesgo de eventos adversos locales y por diseminación de la cepa vaccinal.



En los niños hijos de madres con infección por VIH se debe tener en cuenta las intervenciones realizadas para la transmisión vertical, el riesgo de infección por *M. tuberculosis*, la posibilidad de seguimiento y la accesibilidad a los métodos de diagnóstico.

En un estudio multicéntrico realizado en niños con infección por VIH atendidos en 5 hospitales de la Ciudad de Buenos y 4 del conurbano bonaerense evaluando la incidencia de complicaciones relacionadas a la aplicación de la vacuna BCG se observó un riesgo significativamente mayor de presentar complicaciones en los niños con compromiso inmunológico moderado o severo (9,5% localizadas y 2% diseminadas) y en los que recibieron dos dosis de BCG (11%). Datos similares fueron presentados por otros grupos de Argentina.

El Comité Global de Asesoramiento en Seguridad de Vacunas de la OMS concluyó que la vacuna BCG no debe indicarse en niños con infección por VIH. Reconociendo las dificultades en el diagnóstico de la infección perinatal en algunas áreas, se recomienda continuar vacunando a los niños hijos de madre con infección por VIH en las poblaciones con alta incidencia de tuberculosis.

Con las terapias antirretrovirales de alta eficacia durante el embarazo el riesgo de transmisión vertical es menor al 2% y el riesgo de tuberculosis es mayor en la población con VIH. La evaluación de la infección por VIH se realiza mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección del ADN del VIH, o carga viral (PCR cuantitativa). Los niños con resultados de estudios virológicos negativos (con al menos uno realizado a partir de las dos semanas de suspender la profilaxis antirretroviral) pueden recibir la vacuna BCG, si el lactante no fue alimentado a pecho. Si no se dispone de la metodología para realizar la evaluación en los primeros meses de vida, se considerará la posibilidad de vacunación teniendo en cuenta los riesgos y beneficios. También se debe tener en cuenta la posibilidad de seguimiento adecuado del niño, ya que al diferir la aplicación de la vacuna BCG puede perderse la oportunidad de la prevención en los primeros años de vida. Los niños expuestos que hubiesen recibido la vacuna BCG al nacimiento deben ser seguidos en forma estrecha hasta descartar la infección por VIH, para poder identificar y tratar precozmente cualquier complicación relacionada con la vacunación y en caso de que el niño/a estuviese infectado poder iniciar rápidamente el tratamiento antirretroviral para poder preservar la respuesta inmunológica.

Efectos adversos

El riesgo de reacciones adversas está relacionado con la cepa utilizada por el fabricante, el exceso en la dosis, la edad del niño, la técnica de aplicación y la destreza del vacunador, y en algunos casos a alteraciones de la inmunidad.

- Localizada regional: úlcera persistente, absceso, linfadenopatía o fístula limitada a la región de inoculación.
- Localizada extraregional: Infección en un solo sitio anatómico (osteítis, absceso cutáneo) no relacionado a la región de inoculación
- Generalizada: evidencia de infección en dos o más sitios anatómicos no relacionados al sitio de inoculación
- Síndrome sistémico compatible con enfermedad por micobacterias (fiebre, pérdida de peso, anemia)



Las reacciones localizadas generalmente son leves o moderadas y curan espontáneamente, aunque a veces la evolución puede ser prolongada. No requieren tratamiento con antibióticos (local ni sistémico), ni quirúrgico. Se observan con una incidencia de 100 – 400/1.000.000 de dosis aplicadas.

Las complicaciones más serias por la vacunación son la infección diseminada por BCG que aparece entre 1 – 12 meses posteriores a la vacunación con una incidencia de 2/1.000.000 de dosis aplicadas y la osteítis por BCG que aparece entre 1 – 12 meses posterior a la vacunación en 1 – 700/1.000.000 de dosis aplicadas. El riesgo es mayor en los pacientes inmunocomprometidos. En algunos estudios realizados en nuestro país en pacientes pediátricos con infección por VIH, se informa una tasa de eventos adversos de 6% - 9%, la mayoría locales. Las formas diseminadas se observaron en aproximadamente el 1% de los niños vacunados, representando el 15% de los eventos adversos en esta población y está especialmente asociado al recuento de CD4 <25% y a la aplicación de dos o más dosis de vacuna.

Nuevas vacunas

Si bien la vacuna BCG es efectiva para proteger a los niños en los primeros años de vida contra la tuberculosis miliar y la meningea, su efecto se va perdiendo en los niños mayores y adultos y no es suficiente para controlar la Tuberculosis. Por lo tanto, un tema importante para nuevas estrategias de vacunación es disponer de vacunas que puedan inducir inmunidad de memoria a largo plazo que pueda prevenir no sólo la infección si no también las reactivaciones. Hasta ahora se desconoce cuál sería el correlato de protección, por lo que se podría identificar con estudios de eficacia.

El principal rol para la protección contra este patógeno intracelular lo presenta la inmunidad celular, particularmente relacionado a células tipo CD4+ Th1- helper produciendo IFN- γ , TNF- α e IL-2. Además de las células del complejo MHC de clase II, también las de clase I CD8 + juegan un papel en la respuesta inmune a través de la producción de citocinas y su actividad lítica en las células infectadas.

Diferentes proteínas secretadas por el *M. tuberculosis* actúan como antígenos y pueden ser reconocidas por los macrófagos infectados, constituyendo la base para el desarrollo de nuevas vacunas.

El conocimiento de la secuencia genómica del *M. tuberculosis* en los 90 y los recientes avances en inmunología y sistemas biológicos brinda la oportunidad de desarrollar una nueva generación de vacunas que permita controlar la tuberculosis con un impacto de alto nivel. El propósito es disponer de vacunas que prevengan la infección o la progresión a enfermedad o reactivación de la infección en el tracto respiratorio inferior.

Diez vacunas experimentales son objeto de ensayos de la fase I o II y dos se encuentran en fase III. Incluso se encuentran en etapa preclínica vacunas de 2ª generación basadas en ácidos nucleicos (ADN o ARN), y cabe la posibilidad de que en 2020 se haya autorizado por lo menos una vacuna nueva.

Vacunas de subunidades proteicas



Estas vacunas son las más purificadas de las vacunas en desarrollo para la prevención de la tuberculosis. Están preparadas en base a subunidades de proteínas purificadas recombinadas a partir de ADN de *M. tuberculosis*. Son vacunas atractivas para la prevención de la infección de patógenos intracelulares como las micobacterias induciendo la respuesta particularmente de los linfocitos CD8+ citotóxicos.

Un inconveniente de las subunidades de proteína recombinante es el desarrollo de una vacuna con una escasa disponibilidad de adyuvantes que están aprobados para el uso en personas, capaces de inducir una respuesta de células T protectoras. En consecuencia, los adyuvantes de desarrollo son tan importantes como el antígeno recombinante en relación con el desarrollo de estas vacunas.

Si bien las vacunas de ADN ofrecen la ventaja de la producción de un antígeno endógeno dentro de las células presentadoras de antígeno después de la vacunación, estimulando la respuesta de linfocitos CD4 y CD8, los resultados en la mayoría de los estudios realizados inicialmente no fueron satisfactorios. Recientemente se utilizaron otros nuevos componentes antigénicos que podrían ser promisorios en inducir una respuesta duradera.

Vacunas con antígenos alternativos

La envoltura celular de *M. tuberculosis* contiene abundantes lípidos, especialmente glicolípidos, que pueden activar la vía de las células T mediada por CD1. Estos componentes lipídicos se relacionan con la hipersensibilidad cutánea retardada y provee inmunidad contra la infección por micobacterias. A pesar de que se conoce la inmunogenicidad de los componentes lipídicos de *M. tuberculosis* desde hace muchos años, una desventaja es que se necesita todavía identificar componentes con mayor efectividad y preparar estos componentes en gran cantidad para la vacuna.

Vacunas de células enteras o extractos bacteriano

Se encuentran en desarrollo varias nuevas vacunas en base a cepas de micobacterias atenuadas. El BCG recombinante podría ser mejor que las cepas de BCG utilizadas hasta ahora ya que podría producirse mayor expresión de antígenos o proteínas específicas que permitieran la liberación del BCG recombinante de los fagosomas y mejorando la capacidad de estimular la respuesta inmunológica de células T-CD8+. Otras vacunas en desarrollo se basan en cepas muertas de micobacterias atípicas como *M. vaccae*, *M w*, induciendo una respuesta inmunitaria cruzada con el *M. tuberculosis*. Si bien estas últimas podrían ser menos reactivas y con menor riesgo de complicaciones en inmunocomprometidos, parecerían tener menor capacidad inmunogénica.

Vectores vivos

Los antígenos micobacterianos estudiados como proteínas y vacunas de subunidades son las mismas que fueron evaluadas en las vacunas recombinantes de vectores vivos como virus o bacterias. En los estudios realizados de fase I se observó una fuerte inducción de una alta respuesta de linfocitos T-CD4+, especialmente cuando fueron aplicadas a personas vacunadas previamente con BCG.

Estas vacunas podrían tener un potente efecto de adyuvante pudiendo transportar los antígenos vaccinales a través de las mucosas y a otros sitios distantes del sitio de aplicación, determinando la

síntesis de antígenos vacunales en el citoplasma de las células presentadoras de antígeno permitiendo la estimulación de linfocitos T CD4 y CD8.

La desventaja de estas vacunas sería la posibilidad de una mayor reactividad y que la inmunidad previa debida a la exposición natural a los agentes pueda generar una respuesta cruzada para los vectores y bloquear la eficacia de la inmunización.

Vacunas candidatas para la prevención de tuberculosis. 2017

Phase I	Phase II a	Phase II b	Phase III
MTBVAC Biofabri, TBVI, Zaragoza	RUTI® Archivel Farma, SL	DAR-901 Dartmouth	Vaccae™ Anhui Zhifei Longcom
Ad5Ag85A McMaster University, Can Sino	H4:IC31 SSI, Sanofi Pasteur Aeras	M72 + AS01E GSK Aeras	VPM1002 SII, Max Planck, VPM, TBVI
ChAdOx1.85A MVA85A University of Oxford	H56:IC31 SSI, Valneva, Aeras		
	ID93+GLA-SE IDRI, Wellcome Trust		
	TB/FLU-04L RIBSP		

- Proteica/adjuvante
- Vector viral
- Vector viral
- Micobacteria (célula entera o extracto)

Fuente: Respirology 2018; 23: 359–368

La vacuna **Vaccae**® está licenciada en China para el uso conjunto con el tratamiento antibiótico. Es una vacuna en base a lisado de *M. vaccae* y se está realizando un estudio fase III en China para evaluar su eficacia y seguridad en la prevención de tuberculosis en personas con alto riesgo (PPD >15 mm).

La vacuna M72 +AS01 con una proteína de los antígenos 32A y 39A del *M. tuberculosis* unida al adjuvante AS01, se está evaluando en adultos sin VIH en algunos países de África teniendo como principal objetivo la protección para la tuberculosis pulmonar con 2 dosis y secundariamente la seguridad e inmunogenicidad.

Además de los estudios clínicos que tienen como punto final el desarrollo de enfermedad, se están realizando un nuevo conjunto de estudios en humanos basado en el uso de diseños de prueba innovadores usando poblaciones más enfocadas específicamente seleccionadas para reducir el tamaño de la muestra. Por otra parte se utilizan para la evaluación análisis de sangre nuevos en los que no existe interferencia de la vacuna BCG.



Otro estudio planificado es la evaluación de la capacidad de una vacuna para prevenir la recaída del 4-6% y / o tasa de reinfección típicamente observada después del tratamiento exitoso de la tuberculosis.

Otras propuestas innovadoras que se propone para desarrollar en los próximos años incluirá el uso de aerosoles, ya sea solos o en combinación. Dos pequeños estudios recientes en humanos han demostrado que la aerosolización de altas dosis de BCG (105 CFU) es bien tolerada. La combinación de vacunas intramusculares con vectores adenovirales seguidas de la vacuna con el virus Ankara modificado parecería ser prometedora en modelos preclínicos y en ensayos en humanos.

Comparación con BCG

La vacuna BCG induce una respuesta inmune que protege contra las formas severas de tuberculosis, aunque no ha sido efectiva para disminuir la prevalencia de la infección ni la enfermedad. Por lo tanto cualquier vacuna nueva debe demostrar al menos, la misma eficacia y al menos debería ser más segura para el uso en inmunocomprometidos.

Otra consideración a tener en cuenta es el aspecto ético de los estudios en áreas de alta incidencia de tuberculosis, por lo cual son necesarios estudios de fase I o II con resultados convincentes de la mayor eficacia y seguridad que la BCG.

Hay algunos estudios promisorios de nuevas vacunas que se encuentran en evaluación conjuntamente con la posibilidad de nuevas estrategias combinando con la aplicación de BCG.

Manejo de contactos

- Tratamiento apropiado y completo de todos los casos, especialmente de los casos bacilíferos.
- Búsqueda de casos de tuberculosis: contactos de los casos bacilíferos y con síntomas respiratorios
- Vacunación con BCG a los niños menores de 7 años no inmunizados
- Quimioprofilaxis de acuerdo a las recomendaciones
- Normas de bioseguridad

Tratamiento

PRESENTACIÓN CLÍNICA	FASE INICIAL	FASE DE CONTINUACION	TOTAL
Moderada <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar con baciloscopía negativa y complejo primario no complicado. • Extrapulmonar no grave: pleuresía unilateral, cutánea y ganglionar periférica única. 	2 meses HRZ	4 meses HR	6 meses
Grave <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar con baciloscopías positivas. • Pulmonar con baciloscopías negativas y lesiones pulmonares extensas (miliar, opacidad de un segmento o de un lóbulo, bronconeumonía) y/o cavernas. 	2 meses HRZE	4 meses HR	6 meses
Grave <ul style="list-style-type: none"> • Extrapulmonar grave (pericárdica, pleuresía bilateral, empiema pleural, genitourinaria osteoarticular, abdominal, meníngea). • Asociada al VIH/sida u otras alteraciones inmunológicas. 	2 meses HRZE	7 - 10 meses HR	9 - 12 meses

H: Isoniacida, R: Rifampicina, Z: Pirazinamida, E: Etambutol



Quimioprofilaxis

Primaria	< 15 años contacto de contacto con persona TBC bacilífera	< 5 años: Isonicida 6 meses
		5 – 15 años con PPD (-): Isoniacida hasta descartar viraje (12 semanas)
		5 – 15 años con PPD (+): Isoniacida 6 meses
Secundaria	Primoinfección en menores de 5 años	
	PPD (+) en situaciones especiales (silicosis, diabetes, inmunosupresores, etc.)	

Conclusiones

- El control de la tuberculosis incluye el uso de la vacuna BCG así como la identificación de casos y el tratamiento oportuno.
- La vacuna BCG reduce la diseminación hematogena del bacilo desde el sitio primario de infección pero no previene la primoinfección ni la enfermedad pulmonar.
- El gran impacto de la BCG se da en la reducción de formas graves tales como meningitis tuberculosa tuberculosis miliar y muerte por ambas causas.
- El desarrollo de nuevas vacunas que sean efectivas para evitar la infección y con mayor seguridad para su implementación en pacientes inmunocomprometidos, podría ser útil para modificar estrategias en el control de la tuberculosis.

Bibliografía sugerida:

- Academia Americana de Pediatría, Comité de Enfermedades Infecciosas. Tuberculosis. *Red Book*, Ed. 28a. American Academy of Pediatrics;2009: 680-701.
- Araujo Z, deWaardb J, de Larreac C, 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): 5575–5581.
- BCG in Immunization Programmes. *Weekly Epidemiologic Record (WER)*, 2001;76:33-39. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7605.pdf>



- **BCG Vaccine – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2004, 79, 25–40.** <http://www.who.int/wer/pdf/2004>
- Biering-Sorensen S, Napirna B, Ravn H and Whittle H. Small Randomized Trial Among Low-Birth-Weight Children Receiving Bacillus Calmette-Guerin Vaccination at First Health Center Contact. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31:306-8
- Bourdin Trunz B, Fine P and Phil D. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet* 2006; 367: 1173-1180
- Brewer T. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guerin Vaccine: A Meta-Analysis of the Literature. *CID* 2000;31:S64–7
- Bruffaerts N, Huygen K and Romano M. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014,14(12):1801-1813
- Centers for Disease Control & Prevention National Center for HIV, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Treatment of Latent TB Infection. April 2004
- Comité Nacional de Neumonología y de Infectología. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(2):189-190
- Corbett E L, Watt C J, Walker N, Maher D, Williams B G, Raviglione M C, et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009-21.
- Dirección de Sida, ETS, hepatitis y TBC. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre tuberculosis en la Argentina.2018; N° 1
- Doherty T and Andersen P. Vaccines for Tuberculosis: Novel Concepts and Recent Progress. *Clin Microbil Rev.* 2005, 18 (4): 687–702
- Endsley J, Hoggb A, Shell L et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination induces memory CD4+ T cells characterized by effectors biomarker expression and anti-mycobacterial activity. *Vaccine* 2007; 25: 8384–8394
- Fine P. Stopping BCG vaccination in British schools is well justified, *BMJ*, 2005;331:647-8.
- FitzGerald J. Management of Adverse Reactions to Bacille Calmette-Gue´rin Vaccine. *CID* 2000;31:S75–6.
- Gaudelus J, Lefèvre-Akriche S, Roumegoux C, et al. Vaccination du prématuré *Archives de pediatrie* 14 (2007) s24-s30.
- Hawn T, Day TA, Scriba TJ, Hatherill M, y col. Tuberculosis Vaccines and Prevention of Infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2014, 78(4): 650–671
- Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine.* 2007;25:14-8.
- Hoft D. Tuberculosis vaccine development: goals, immunological design, and evaluation. *Lancet* 2008; 372: 164–75
- Hokey DA and Ginsberg A. The current state of tuberculosis vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013;9: 2142–2146



- Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Rieder H. IUATLD 2002 Paris, France. Available on internet at <http://tbrieder.org/>
- Jason J., Archibald K., Nwanyanwu O. et al. Clinical and Immune Impact of *Mycobacterium bovis* BCG Vaccination Scarring. *Infect Immun.* 2002; 6188–6195
- Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet* 1996;348:17-24.
- Kaufmann S, Gengerbacher M. Recombinant live vaccine candidates against tuberculosis. *Curr Opin Biotechnol* 2012; 23:900–907
- Kaufmann S, Weiner J and Fordham von Reyn C. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *International Journal of Infectious Diseases.* 2017; 56:263–267
- Lobato ML et al Missed Opportunities for Preventing Tuberculosis Among Children Younger Than Five Years of Age *PEDIATRICS* 2000; 106: e75
- Mandalakas A, Kirchner H, Zhu X and col. Interpretation of Repeat Tuberculin Skin Testing in International Adoptees Conversions or Boosting. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 913–919
- Mangtani, P.; Abubakar, I.; Ariti, C.; Beynon, R. et al. Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(4):470–80.
- Nuttall J and Eley B. BCG Vaccination in HIV-Infected Children. *Tuberculosis Research and Treatment* 2011: 1-6
- Okan F, Karagoz S and Nuhoglu A. Bacillus Calmette-Guérin vaccination in preterm infants. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2000;10(12):1337–1341.
- Orme IM. 2015. Tuberculosis vaccine types and timings. *Clin Vaccine Immunol* 22:249 – 257
- Principi N and Esposito S. The present and future of tuberculosis vaccinations. *Tuberculosis* 2015;Vol 95:6-13
- Ritz N, Tebruegge M, Camacho-Badilla K, Haeusler G, et al. To TST or not to TST: Is tuberculin skin testing necessary before BCG immunisation in children? [Vaccine.](#) 2012;30(8):1434-6.
- Romano M and Huygen K. An update on vaccines for tuberculosis -- there is more to it than just waning of BCG efficacy with time. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012;12:1601-1610
- Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, Snell L, Mangtani P, Adetifa I, Lalvani A et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: 4643.
- Saroha M, Faridi MMA, Batra P, Kaur I and Dewan DK. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015;11(12):2864-2871
- Safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals. January 2007. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html



- Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, Scriba TJ y col. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2013; 381: 1021–28.
- Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, Kumar Paul V and Kumar Deorari A. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999;81:F64–F66.
- Vynnycky E, Fine P E M. Life time risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol* 2000;152:247-63.
- WHO Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. WHO/V&B/99.23 available on the internet at <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9943.pdf>
- WHO Global Tuberculosis Programme and Global Programme for Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiologic Record (WER)*, 1995;70:229-231.
- Young D, Perkins M, Duncan K, and Barry C. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J. Clin. Invest.* 2008; **118**:1255–1265
- [Zhu B](#), [Dockrell HM](#), [Ottenhoff T](#), [Evans TG](#), [Zhang Y](#). Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology* 2018; 23(4): 359–368