

# Impacto y eficacia de la vacunación

20/12/2018

No hay ninguna vacuna tan ampliamente utilizada ni tan polémica como la BCG. Proporciona una notable protección contra formas graves de la enfermedad tuberculosa infantil (alrededor del 60-80%) y, en especial, previene la meningitis tuberculosa y las formas diseminadas de la enfermedad<sup>16,17</sup>. La eficacia de la vacunación neonatal con BCG disminuye con la edad, y en general se considera que la protección frente a la TB es muy limitada en el adulto. Una revisión sistemática atribuye cierta eficacia para proteger contra la infección y la progresión a enfermedad en los menores de 16 años<sup>18</sup>. La vacunación en la adolescencia (niños con prueba de la tuberculina o QuantiFERON<sup>®</sup> negativos) podría ofrecer una protección moderada en los años subsiguientes<sup>19</sup>. No hay evidencia científica sobre el valor añadido de la dosis de recuerdo (booster) en la protección ofrecida por la vacunación inicial.

Las personas vacunadas desarrollan una respuesta inmunitaria entre 8 y 14 semanas después de la vacunación, que se pone de manifiesto con la positivización de la prueba de la tuberculina.

La vacunación con BCG es altamente coste-efectiva contra la TB grave en los niños, y debería reservarse para países con alta incidencia de TB como actitud complementaria al tratamiento de la infección tuberculosa latente<sup>20,21</sup>. De todas formas, se necesitan estrategias alternativas para ofrecer mayor protección en todos los grupos de edad y contra las formas pulmonares.

La consecución de los objetivos de la estrategia End-TB de la

OMS, que pretende reducir en un 90% la incidencia de la TB en el periodo 2015-2035, solo será posible si tenemos nuevas herramientas para la lucha contra la TB. Entre estas nuevas herramientas, la que más aceleraría la reducción de la incidencia sería una nueva vacuna para la TB, en concreto para administrar a adolescentes y adultos jóvenes<sup>22</sup>.

---

# Bibliografía

20/12/2018

1. Donald PR, Marais BJ, Barry CE. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet* 2010;375:1852-4.
2. Von Reyn CF. BCG vaccination. UpToDate, 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/bcg-vaccination>
3. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO; 2010. Disponible en: [http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB\\_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf)
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Madrid; 2008. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/planTuberculosis.pdf>
5. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e

Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD003343/tratamiento-de-observacion-directa-para-la-tuberculosisf>

6. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc). 1992;98:24-31.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. WHO; 2017. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
8. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoringEurope-2018-19mar2018.pdf>
9. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Madrid; 2014. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/TB\\_Informe\\_2013\\_CNE\\_9febrero2015.pdf](http://www.isciii.es/ISCIIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/TB_Informe_2013_CNE_9febrero2015.pdf)
10. Cano-Portero R, Amillategui-Dos Santos R, Boix-Martínez R, Larrauri-Cámara A. Epidemiology of tuberculosis in Spain. Results obtained by the National Epidemiological Surveillance Network in 2015. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36:179-86.
11. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using BCG in countries with a low prevalence of tuberculosis. Tubercle Lung Dis. 1994;75:179-80.
12. Martín C, Aguilo N, Gonzalo-Asensio J. Vaccination against tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018 Apr 4. pii: S0213-005X(18)30055-7. doi: 10.1016/j.

eimc.2018.02.006. [Epub ahead of print]

13. Muñiz J, Arístegui J. Tuberculosis (vacuna BCG). En: De Arístegui J, editor. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 2006. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/absys/documento/vacunaciones.pdf>
14. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, De la Calle Fernández-Miranda M, et al.; Working Group on gestational, congenital, and postnatal tuberculosis, Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (PFIC). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (ii): profilaxis y tratamiento. An Pediatr (Barc). 2015;83:286.e1-7.
15. World Health Organization. BCG vaccine. WHO Position Paper, February 2018 – Recommendations. Vaccine. 2018;36:3408-10.
16. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA. 1994;271:698-702.
17. Lienhardt C, Zumla A. BCG: the story continues. Lancet. 2005;366:1414-6.
18. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and metaanalysis. BMJ. 2014;349:g4643.
19. Mangtani P, Nguipdop-Djomo P, Keogh RH, Sterne JAC, Abubakar I, Smith PG, et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population-based case-control study. Int J Epidemiol. 2018;47:193-201.
20. Colditz A, Berkey C, 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.
21. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58:470-80.
  22. Knight GM, Griffiths UK, Sumner T, Laurence YV, Gheorghe A, Vassall A, et al. Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:15520-5.
  23. Martín-Torres F, Martín C. Tuberculosis vaccines. En: FALTAN LOS EDITORES. *Pediatric vaccines and vaccinations*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 149-60.
  24. AEMPS. Vacuna BCG 0,75 mg/ml polvo y disolvente para suspensión inyectable. Ficha técnica y prospecto: información para el usuario. 9/2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=40773>
  25. AERAS. Global Clinical Portfolio of TB vaccines. Global Clinical Pipeline. Disponible en: <http://www.aeras.org/pages/global-portfolio>
  26. Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Martín C, Aguiló N. MTBVAC: attenuating the human pathogen of tuberculosis (TB) toward a promising vaccine against the TB epidemic. *Front. Immunol*. 2017;8:1803.
  27. Marinova D, Gonzalo-Asensio J, Aguiló N, Martín C. MTBVAC from discovery to clinical trials in tuberculosis-endemic countries. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:565-76.
  28. Nell AS, D'lom E, Bouic P, Sabaté M, Bosser R, Picas J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2017;9:e89612.

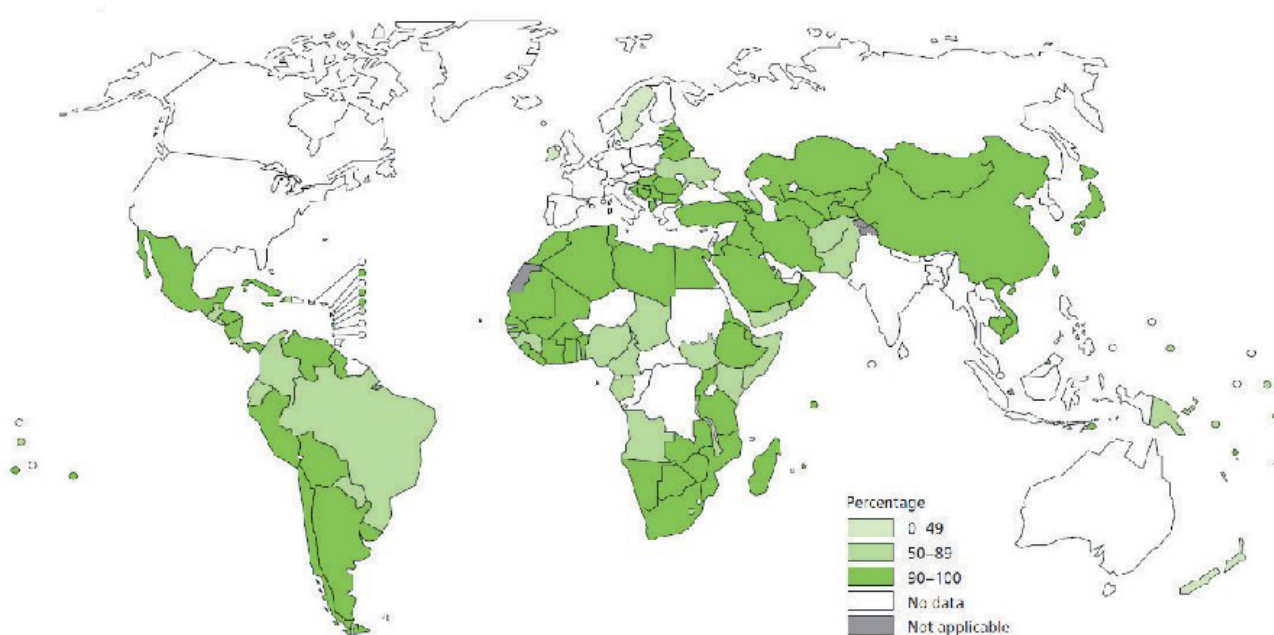
# Vacunas disponibles

20/12/2018

La vacuna BCG fue descubierta en el año 1921 por Albert Calmette y Camile Guérin, de cuyas iniciales toma el nombre (BCG, bacilo de Calmette-Guérin). Su uso masivo comenzó en 1947, por parte de la Cruz Roja danesa. En España, la primera vacuna fue aplicada en Barcelona, en 1924, por el Dr. Sayé, y en 1927 el Instituto de Higiene Alfonso XIII amplió la vacunación al resto del país. La vacunación se suspendió en Cataluña en 1974 y a comienzos de los años 1980 en el resto de España; en el País Vasco persistió hasta 2013. La International Union Against Tuberculosis and Lung Disease publicó en 1994 los criterios para suspender la vacunación con BCG en los países de baja prevalencia de TB<sup>11</sup>.

Figura 4.

Cobertura de vacunación con BCG en el año 2016. (Fuente: OMS<sup>7</sup>)



La vacuna BCG se administra al nacer como parte del programa

ampliado de inmunizaciones. Es la vacuna más ampliamente administrada en la historia. Más de 200 millones de niños reciben la vacuna cada año, una cifra que ha venido aumentando desde que se introdujo en el programa ampliado de inmunizaciones de la OMS en el año 1974<sup>12</sup>.

La vacuna BCG está elaborada a partir de un bacilo vivo atenuado de *M. bovis*. Actualmente, las cepas más utilizadas en el mundo son BCG Pasteur 1173 P2, BCG Danish 1331, BCG Glaxo 107, BCG Tokyo 172-1, BCG Rusia-I r y BCG Brasil. La única vacuna licenciada en Europa es la BCG Danish 1331. Consiste en un liofilizado con una concentración de 1 mg/ml (2-8 millones de bacilos viables) y se administra por vía intradérmica.

La información sobre las políticas y prácticas de vacunación con BCG en todo el mundo pueden consultarse en The BCG World Atlas (<http://www.bcgatlas.org/>), y para Europa en el European Centre for Disease Prevention and Control (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>).

## **Pautas de vacunación**

Se administra según diferentes políticas, que podemos agrupar en cuatro:

- **Nacimiento:** es la actual recomendación de la OMS y la más frecuente en el mundo, en especial en los países en desarrollo.
- **Infancia:** era la política, por ejemplo, del Reino Unido, que vacunaba a los niños con prueba de la tuberculina negativa a la edad de 12-13 años.
- **Dosis de recuerdo:** solo se aplica en algunos países (Hungría, Rusia), aunque actualmente se están realizando estudios clínicos de revacunación con BCG en los que se investiga la prevención de la infección tuberculosa en los adolescentes (NCT02075203).
- **No uso sistemático:** se recomienda la vacunación solo a grupos de alto riesgo. Además, existen diferencias en

cuanto a la obligatoriedad o no de su aplicación.

La vacuna BCG, a diferencia de otras vacunas, se administra estrictamente por vía intradérmica en la cara externa superior del brazo o en la cara externa del muslo. Es costumbre administrar la vacuna en el brazo izquierdo.

La dosis es de 0,1 ml en los niños mayores de 1 año; en los menores de 1 año se administra la mitad de la dosis (0,05 ml).

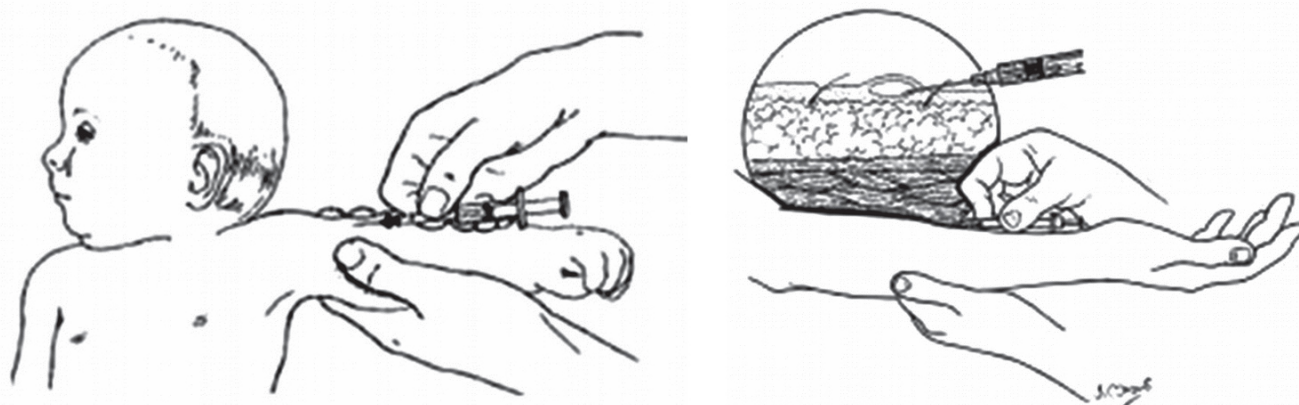
El lugar donde va a aplicarse la inyección debe estar limpio y seco. Si se utiliza un antiséptico (p. ej., alcohol) para limpiar la piel, hay que dejar que se evapore por completo antes de la inyección.

La vacuna BCG debe ser administrada por personal experto en la técnica intradérmica (fig. 5). Hay que utilizar una jeringa de 1 ml graduada en centésimas (1/100 ml) y equipada con una aguja de bisel corto de calibre 25-26 G. No deben utilizarse para la administración de esta vacuna inyectores a presión ni dispositivos de punción múltiple.

Figura 5.

Técnica de administración intradérmica para la vacuna BCG.

Fuente: Muñiz y Arístegui<sup>13</sup>



## Indicaciones de esta vacuna

No está incluida en el calendario vacunal de España como vacuna sistemática. Según la última guía publicada por la

Sociedad Española de Infectología Pediátrica<sup>14</sup>, se recomienda vacunar a los neonatos en caso de:

- Viaje prolongado (>3 meses) o estancia definitiva en países con alta incidencia de TB y que tienen incluida la vacuna BCG en su calendario.
- Exposición a madre u otro conviviente con TB multirresistente o con resistencia extendida, dado el riesgo de recidiva de la enfermedad en el seno familiar, incluso con tratamiento adecuado.
- TB latente neonatal por cepa multirresistente o con resistencia extendida, ya que en esta situación no está demostrada la eficacia de la profilaxis y la vacuna puede prevenir las formas diseminadas de TB en los primeros años de vida.
- Contacto íntimo y prolongado con paciente diagnosticado de TB bacilífera y mal cumplimiento terapéutico, cuando no puedan realizarse o hayan fracasado otras estrategias de prevención.

La OMS, en su últimas guías de vacunación<sup>15</sup>, recomienda vacunar a otros grupos de edad (niños mayores, adolescentes y adultos) en caso de:

- Ausencia de vacunación previa, prueba de la tuberculina negativa y traslado a países con alta incidencia de TB o de lepra.
- Ausencia de vacunación previa y prueba de la tuberculina negativa en personas de alto riesgo ocupacional (trabajadores sanitarios y de laboratorio, estudiantes de medicina, trabajadores de centros penitenciarios y otros con exposición ocupacional).

Cabe recordar que quienes vivan en países con alta incidencia de TB deberían recibir la vacuna BCG al nacimiento (si se descarta coinfección con VIH), o en edades posteriores en caso de prueba de la tuberculina negativa y ausencia de vacunación

neonatal.

---

# ¿POR QUÉ DEBEMOS VACUNAR?

20/12/2018

## Situación mundial de la tuberculosis

La TB es uno de los problemas de salud más importantes en todo el mundo. Es la novena causa global de muerte y la enfermedad infecciosa que más número de muertos causa, por encima de la infección por el sida y de la malaria. Cada año se infectan más de 50 millones de personas en el mundo. En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que hubo alrededor de 10,4 millones de casos de TB y en torno a 1,7 millones de muertes atribuibles a la enfermedad (de estas, 370.000 fueron en pacientes VIH positivos). La incidencia de la TB está descendiendo a un ritmo lento, alrededor de un 2% anual<sup>7</sup>.

## Situación de la tuberculosis en España

La TB es una de las enfermedades de declaración obligatoria que ha visto un lento, pero constante, declinar en los últimos años (fig. 1). En 2016, la tasa estimada de TB en España fue de 10-11 casos/100.000 (fig. 2), con un 7,3% de los casos en población VIH positiva.

Figura 1.

Evolución de las tasas de incidencia de tuberculosis, total y por localización España, 2007-2015.

(Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>9</sup> y Cano Portero et al.<sup>10</sup>)

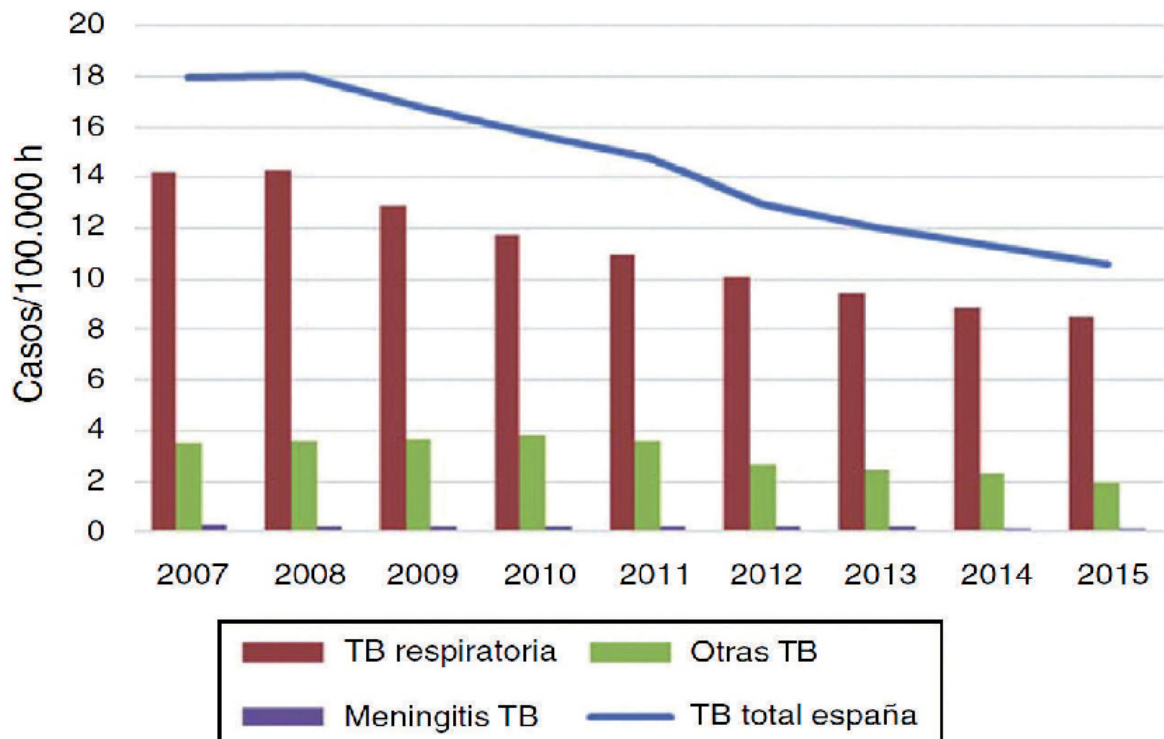
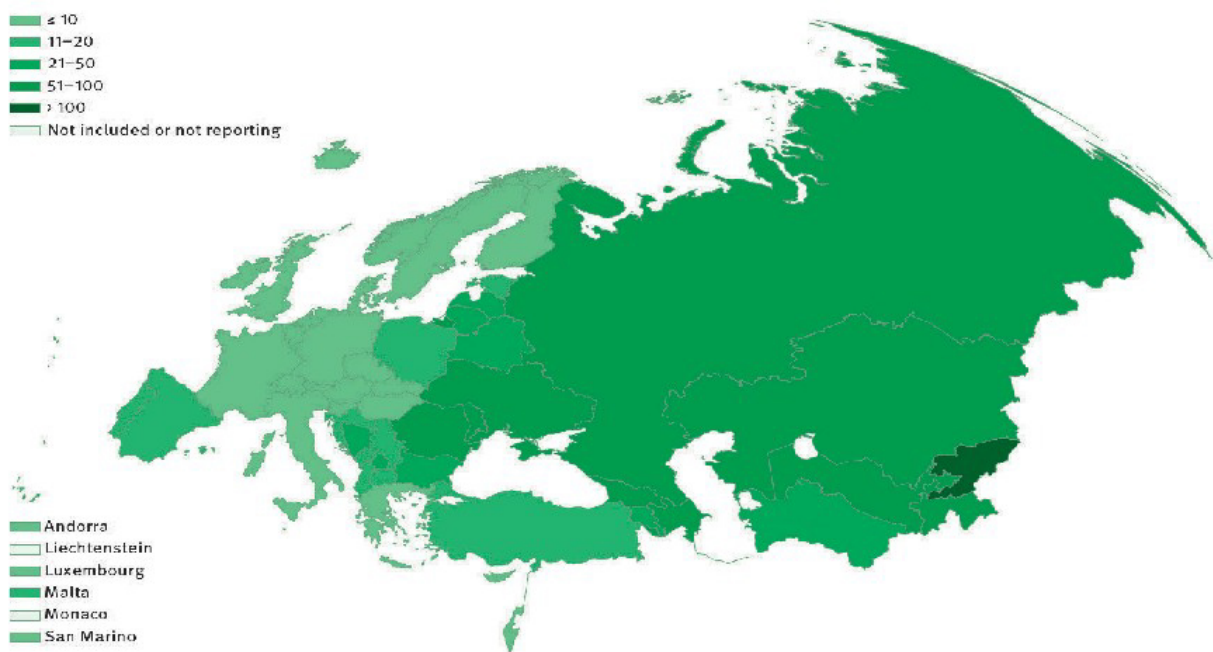


Figura 2.

Casos notificados de tuberculosis por 100.000 habitantes en 2016.

Región Europea de la OMS. (Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe<sup>8</sup>)

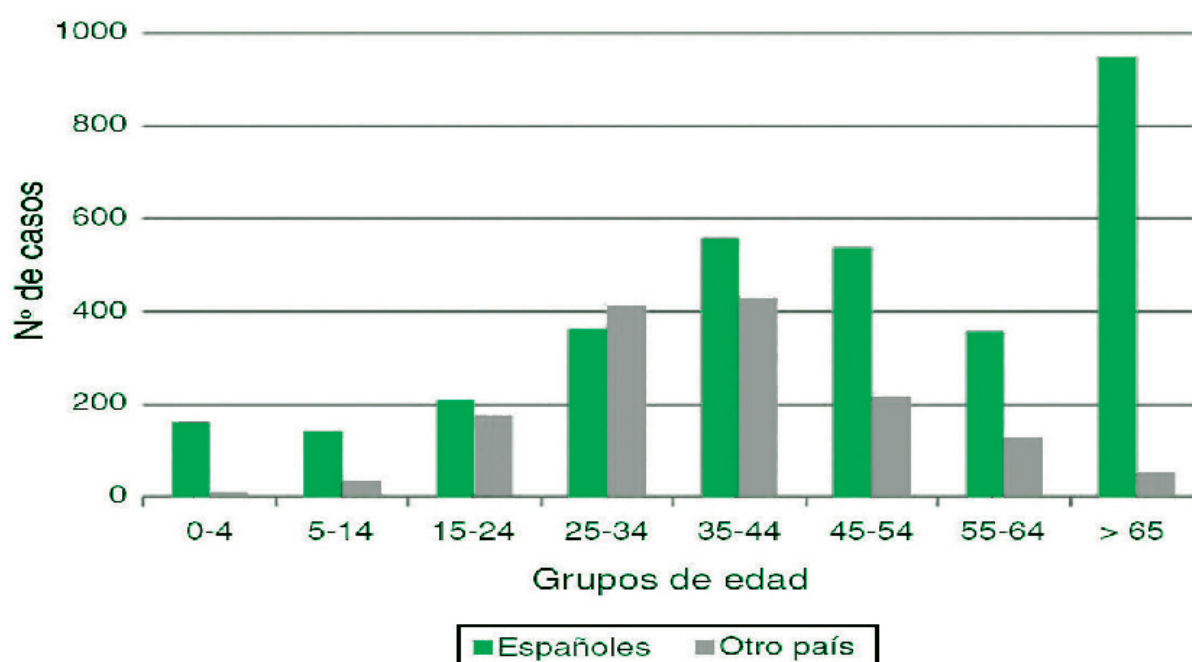


En el año 2015 se notificaron 5007 casos de TB , 4916 de ellos no importados, lo que corresponde a una tasa de incidencia de

10,59 casos por 100.000 habitantes. Del total de los casos, 3946 corresponden a TB respiratoria, 60 a meningitis tuberculosa y 910 a TB de otras localizaciones (fig.1)<sup>9,10</sup>. En la figura 3 se observan las tasas específicas por edad y país de nacimiento.

Figura 3.

Casos de tuberculosis por grupos de edad y país de nacimiento, 2015. (Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>9</sup> y Cano Portero et al.<sup>10</sup>)



---

## Seguridad

20/12/2018

### Reacciones adversas

La vacuna BCG es una de las más seguras, avalada por su uso sistemático a lo largo de casi 100 años, pero también es una de las más reactogénicas y deja cicatriz en el sitio de su

inoculación en la mayoría de los vacunados<sup>23</sup>. En general, la vacunación con BCG no suele causar fiebre ni malestar. A las 2-6 semanas de la vacunación se desarrolla una pequeña pápula que va aumentando de tamaño y puede ulcerarse unas semanas más tarde, y además puede producirse un engrosamiento de los nódulos linfáticos cervicales o axilares (adenopatía satélite). La pápula persiste durante 2-3 meses y deja una cicatriz permanente. Esta reacción no requiere tratamiento. La lesión cura espontáneamente con formación de una pequeña costra. Las reacciones adversas, siguiendo el sistema de clasificación MedDRA, pueden verse en la tabla 1.

Tabla 1.

Reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas siguiendo la clasificación MedDRA. Fuente: AEMPS<sup>24</sup>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia*	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos >1 cm
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fiebre, úlcera en la zona de inyección
Infecciones e infestaciones	Raras	Infección diseminada tal como osteítis u osteomielitis, linfadenitis supurativa, absceso en la zona de inyección

Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacción alérgica, reacción anafiláctica
------------------------------------	-------	--

\*Las categorías de frecuencia utilizadas son: Poco frecuentes (>1/1000, <1/100) y raras (>1/10.000, <1/1000).

## Precauciones y contraindicaciones

La vacuna BCG al nacimiento estaría contraindicada en niños desnutridos y en prematuros con un peso al nacer de menos de 2,5 kg.

Dado que es una vacuna viva, también está contraindicada en mujeres embarazadas y en pacientes oncológicos o inmunocomprometidos que sufran una inmunodeficiencia congénita o adquirida por fármacos inmunosupresores, por radiación o por infección por el VIH. Tampoco se recomienda administrar la vacuna BCG si el paciente ha sido tratado con antibióticos durante los últimos 30 días. Igualmente está contraindicada en personas con TB activa, con prueba de la tuberculina positiva o con infección tuberculosa, aunque estudios recientes han demostrado que es segura en personas con infección tuberculosa latente<sup>23</sup>.

### Administración con otras vacunas o productos

La vacuna BCG mejora las respuestas de células T y B a otros antígenos vacunales y puede ser coadministrada con cualquier otra vacuna (incluidas otras vacunas vivas) sin que se hayan descrito problemas mayores. La vacuna BCG mejora las respuestas de las citocinas Th1 y Th2 frente a antígenos no relacionados, y aumenta la respuesta de anticuerpos en la vacunación oral contra la poliomielitis. La única limitación sería la necesidad de administración en diferentes sitios anatómicos, y no se recomienda administrar ninguna otra vacuna en la misma extremidad dentro de los 3 meses posteriores a la administración de la vacuna BCG<sup>23</sup>.

---

# Nuevas vacunas

20/12/2018

El lento descenso de la incidencia de la TB en todo el mundo y el creciente problema de la TB multirresistente ponen de relieve la urgente necesidad de encontrar nuevas vacunas eficaces contra la TB respiratoria<sup>25</sup>.

En la actualidad hay 14 vacunas o diferentes estrategias vacunales en fase de desarrollo clínico: vacunas preventivas vivas atenuadas, cuyo objetivo es mejorar la protección contra la TB respiratoria y reemplazar a la vacuna BCG; vacunas terapéuticas inactivadas, cuyo objetivo es impedir la activación de la TB latente; y por último vacunas de subunidades antigénicas adyuvadas o cuyos antígenos vienen codificados en vectores virales, cuyo objetivo es proporcionar un *booster* en personas vacunadas con BCG que aumente y prolongue la eficacia<sup>25</sup>.

La vacuna MTBVAC, elaborada en la Universidad de Zaragoza y actualmente en desarrollo industrial y clínico por la empresa gallega BIOFABRI en colaboración con la Iniciativa Europea contra la Tuberculosis (TBVI), es la primera y única vacuna profiláctica contra la TB basada en una cepa viva atenuada de *M. tuberculosis* y que contiene todos los antígenos ausentes de la actual vacuna BCG. MTBVAC fue generada gracias a deleciones estables en los genes *phoP* y *fadD26*, que codifican dos factores esenciales para la virulencia del bacilo, confiriendo una atenuación comparable a la de la actual vacuna BCG, pero con mayor protección en diversos modelos animales<sup>26</sup>. El desarrollo clínico de MTBVAC busca prevenir la enfermedad tuberculosa y sigue dos vías: la principal es la vacunación en recién nacidos (población más vulnerable), como una estrategia de

reemplazo de la vacuna BCG, y la segunda es la prevención de la enfermedad en adolescentes y adultos en los países endémicos de TB de alta incidencia (vacunados con vacuna BCG al nacimiento), dado el mayor impacto de esta estrategia en la reducción de la transmisión de la enfermedad<sup>27</sup>.

La otra vacuna candidata con participación española es la vacuna terapéutica RUTI (Archivel Pharma), diseñada en Badalona (Barcelona) con el objetivo de prevenir la reactivación de la infección tuberculosa a través de la generación de una respuesta inmunitaria poliantigénica, que tiene como diana los bacilos persistentes tras el tratamiento de la infección latente con isoniazida, y podría acortar dicho tratamiento<sup>28</sup>.