

La vacuna antituberculosa

Documento de posición de la OMS

En cumplimiento de su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros en cuestiones de políticas de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra las enfermedades que tienen repercusión en la salud pública internacional. Estos documentos se ocupan principalmente del uso de vacunas en programas de inmunización de gran escala; las vacunaciones limitadas, como las realizadas principalmente en el sector privado, pueden ser un complemento valioso a los programas nacionales, pero no son el objeto principal de estos documentos sobre políticas. Los documentos de posición resumen la información básica fundamental sobre las vacunas y las enfermedades correspondientes, y concluyen exponiendo la posición actual de la OMS acerca de su uso en el ámbito mundial. Han sido examinados por varios expertos de la OMS y externos y han sido concebidos para uso principalmente por funcionarios de salud pública y directores de programas de inmunización de los países. No obstante, pueden interesar también a los organismos internacionales de financiación, a las industrias fabricantes de vacunas, a la comunidad médica y a los medios de divulgación científica.

Resumen y conclusiones

Mycobacterium tuberculosis, el agente etiológico de la tuberculosis, es uno de los principales causantes de enfermedad y muerte en seres humanos, particularmente en países en desarrollo. En el contexto mundial, la tuberculosis está estrechamente vinculada a la pobreza, y su control es, en último término, una cuestión de justicia y derechos humanos. En algunas zonas con carga de morbilidad por tuberculosis alta, las estrategias existentes de control de la tuberculosis están actualmente desbordadas por el creciente número de casos de tuberculosis que se producen en paralelo con la pandemia de VIH/SIDA. La situación está complicándose aún más por la aparición de resistencia a los antimicobacterianos. Tras haber disminuido de forma constante durante décadas, la incidencia de tuberculosis está aumentando también en países industrializados, principalmente debido a los brotes que se producen en grupos de población particularmente vulnerables.

La vacuna derivada del bacilo de Calmette y Guérin (vacuna BCG) existe desde hace 80 años y es una de las vacunas actuales más ampliamente utilizada; en los países en los que forma parte del programa nacional de inmunización infantil, se administra a más del 80% de los neonatos y lactantes. Se ha documentado el efecto protector en niños de la vacuna BCG contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis diseminada. No evita la infección primaria y, lo que es más importante, no evita la reactivación de la infección pulmonar latente, la principal fuente de propagación del bacilo en la comunidad. El efecto de las vacunas BCG en la transmisión de *M. tuberculosis* es, por consiguiente, limitado.

La interacción biológica entre *M. tuberculosis* y la especie humana hospedadora es compleja y sólo se comprende parcialmente. Los avances recientes en ámbitos como la inmunología y la genómica de las micobacterias han estimulado investigaciones sobre numerosas vacunas experimentales nuevas, pero no es probable que ninguna de estas vacunas, que tan urgentemente se necesitan, esté disponible para su administración

sistemática en los próximos años. Entretanto, se recomienda la utilización óptima de la vacuna BCG.

Aunque se ha comprobado la eficacia de la vacuna BCG en el control de la lepra y es probable que proteja también contra la úlcera de Buruli, estas propiedades no forman parte de los objetivos del presente documento de política, ni tampoco el uso del BCG en el tratamiento del cáncer de vejiga.

En países con carga de morbilidad por tuberculosis alta, debe administrarse a todos los lactantes una dosis única de la vacuna BCG lo antes que sea posible tras su nacimiento. Dado que los efectos adversos graves de las vacunas BCG son extremadamente raros, incluso en lactantes seropositivos al VIH asintomáticos, debe vacunarse contra la tuberculosis a todos los neonatos sanos, incluso en zonas donde el VIH es endémico. No obstante, cuando lo permitan los recursos, es deseable realizar un seguimiento a largo plazo de los lactantes vacunados contra la tuberculosis cuyas madres sean seropositivas al VIH, con el fin de administrar un tratamiento oportuno a niños con una evolución rápida de la inmunodeficiencia que sufrieran tuberculosis diseminada.

No debe vacunarse contra la tuberculosis a los lactantes y niños con infección sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ni a aquellos que sufran inmunodeficiencia por otras causas. En lactantes que hayan estado expuestos a tuberculosis pulmonar con frotis positivo poco después del nacimiento, la vacunación antituberculosa debe retrasarse hasta haberse completado un tratamiento profiláctico con isoniazida durante seis meses.

Los países con una carga de morbilidad por tuberculosis baja pueden decidir limitar la vacunación contra la tuberculosis a los neonatos y lactantes de grupos reconocidos con alto riesgo de padecer la enfermedad o a los niños de mayor edad que hayan dado negativo en la prueba cutánea. En algunas poblaciones con carga de morbilidad baja, la vacunación antituberculosa ha sido sustituida en gran medida por una mayor intensidad de detección de casos y por tratamientos tempranos supervisados.

Normalmente no se recomienda administrar la vacuna BCG a los adultos, pero puede considerarse su administración a personas que hayan dado negativo a la prueba de la tuberculina y que mantengan contacto inevitable y estrecho con personas contagiadas con *M. tuberculosis* multirresistente. No se ha comprobado que la administración de dosis múltiples de la vacuna BCG presente ventaja alguna. La vacuna BCG debe fabricarse siguiendo las recomendaciones actuales publicadas en el informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos.

Hasta que se disponga de una vacuna contra la tuberculosis mejorada, la lucha contra la propagación de la tuberculosis continuará basándose en los instrumentos disponibles actualmente: el diagnóstico temprano, el tratamiento con observación directa y el tratamiento preventivo adecuado, así como en medidas de salud pública y de lucha contra la infección.

Las vacunas antituberculosas mejoradas se consideran por lo general un componente clave de la lucha eficaz contra la tuberculosis, y el desarrollo de

vacunas contra la tuberculosis eficaces, inocuas y a precio asequible debe continuar siendo una prioridad mundial.

Antecedentes

Aspectos relativos a la salud pública

La tuberculosis humana ha existido desde hace miles de años. Ningún país está exento de la enfermedad, y es endémica en la mayoría de los países pobres del mundo. Se calcula que alrededor de un tercio de la población mundial actual está infectada asintóticamente por *M. tuberculosis*; entre el 5 y el 10% de estas personas desarrollarán síntomas clínicos de la enfermedad en el transcurso de sus vidas. Según cálculos de la OMS correspondientes al año 2001, hay entre 16 y 20 millones de casos de tuberculosis en todo el mundo, y se producen más de 8 millones de casos nuevos y más de 1,8 millones de fallecimientos cada año. La mayoría de los casos nuevos y fallecimientos se dan en países en desarrollo, en los que el contagio se produce frecuentemente en la infancia. Se calcula que el riesgo anual de infección de tuberculosis en niños de países con carga de morbilidad alta es entre el 0,5 y el 2%. Los fallecimientos por tuberculosis durante la infancia se deben habitualmente a las formas meníngea o diseminada de la tuberculosis.

Se ha comprobado que la coinfección con *M. tuberculosis* y el VIH es una combinación mortal. En zonas del África subsahariana con mayor prevalencia de VIH, la incidencia anual de tuberculosis ha aumentado hasta más de 300 casos por cada 100 000 habitantes. En algunos de estos lugares, casi el 50% de la población infectada por el VIH está también infectada de tuberculosis y más de dos terceras partes de los enfermos de tuberculosis están infectados por el VIH. Las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo alto de contraer tuberculosis a lo largo de su vida, que alcanza valores de hasta el 30 al 50%. En algunas partes de Asia Sudoriental, se calcula que en los próximos años entre el 20 y el 25% de los casos de tuberculosis serán directamente atribuibles al VIH. En la mayoría de los países industrializados, tras varias décadas en que había disminuido la incidencia de tuberculosis, la tendencia se frenó hacia finales del siglo XX y comenzó a registrarse un aumento del número anual de casos de tuberculosis. En varias regiones de la ex Unión Soviética, se ha producido recientemente un aumento drástico de la incidencia de tuberculosis. En regiones industrializadas, los casos nuevos de tuberculosis se producen habitualmente en ancianos. No obstante, en los últimos años se han detectado también cada vez más casos de tuberculosis en inmigrantes de países endémicos, en personas seropositivas de VIH y en grupos socialmente marginados, incluidos los toxicómanos y la población reclusa.

La lucha contra la tuberculosis se ha basado tradicionalmente en el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de los casos de tuberculosis pulmonar, en el rastreo de los contactos y en la vacunación antituberculosa. La vacuna BCG protege a los niños contra las formas meníngea y diseminada de la tuberculosis. En los lugares en los que se ha aplicado la estrategia DOTS,¹ iniciada por la OMS, ésta ha contribuido de forma significativa a mejorar la calidad de los programas nacionales de lucha contra la tuberculosis y ha frenado el desarrollo y la propagación de *M. tuberculosis*

¹ *Marco para el control eficaz de la tuberculosis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (WHO/TB/94.179). *Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

farmacorresistente. Sin embargo, la tasa de detección de casos, uno de los objetivos de la estrategia DOTS, se ha estancado, al parecer, en alrededor del 45%. Además, durante las dos décadas pasadas, el desarrollo de resistencia microbiana a varios antimicobacterianos de primera línea ha complicado la lucha contra la tuberculosis en muchas zonas. En las zonas con prevalencia de tuberculosis multirresistente, es probable que los altos costos de los fármacos de segunda línea impidan proporcionar un tratamiento adecuado a los grupos de población sin recursos de las poblaciones afectadas.

La reactivación de la tuberculosis latente desemboca con frecuencia en la forma pulmonar cavernosa de la enfermedad, la principal fuente de propagación del bacilo de la tuberculosis en la población. La tos crónica es característica de esta forma de la enfermedad y facilita la liberación de cantidades muy grandes de *M. tuberculosis* en gotículas transportadas por vía aérea. La inhalación de partículas de aerosol diminutas (<10 µm) que contienen bacilos viables es el principal modo de transmisión de persona a persona. Aunque normalmente es preciso un contacto prolongado o repetido para que se produzca una infección, las personas muy vulnerables pueden resultar infectadas con una sola exposición breve a un pequeño número de bacilos. Se calcula que cada caso de tuberculosis pulmonar infecciosa infectará, por término medio, a entre 10 y 15 personas al año. El microorganismo es resistente a la desecación, por lo que persiste en el medio durante mucho tiempo en forma viable.

Se han documentado abundantemente las diferencias genéticas de vulnerabilidad a *M. tuberculosis* del ser humano, y están descifrándose gradualmente algunos de los complejos mecanismos moleculares responsables de dicha vulnerabilidad. Conforme se conozca la secuencia del ADN de nuevas cepas de *M. tuberculosis*, los marcadores genéticos de la virulencia y la transmisibilidad confirmarán probablemente también la existencia de diferencias intraespecíficas considerables.

Si bien *M. tuberculosis* es el microorganismo causante del 80 al 90% de todos los casos de tuberculosis y del 98 al 99% de todos los casos de tuberculosis pulmonar, cada vez se notifican más casos de personas infectadas por *M. bovis*. En muchos países en desarrollo, *M. bovis* es un patógeno que infecta habitualmente al ganado vacuno. La transmisión a las personas de los bacilos bovinos se produce principalmente por medio de leche contaminada con el microorganismo, que normalmente afecta a órganos diferentes de los pulmones (tuberculosis extrapulmonar). La pasteurización de la leche garantiza la inactivación por efecto del calor de *M. bovis* (y de *M. tuberculosis*) y evita su transmisión por vía alimentaria. No es probable la transmisión de persona a persona de la tuberculosis atribuible a variantes naturales de *M. bovis*. También está resurgiendo la tuberculosis cutánea, generalmente como parte de una infección sistémica por *M. tuberculosis*, *M. bovis* o el BCG en personas coinfectadas por el VIH.

Debido al carácter céreo de su pared celular, *M. tuberculosis* es muy resistente a la desecación y a los ácidos y bases fuertes, y también es resistente a muchos desinfectantes. No obstante, el bacilo es termolábil y sensible a la luz ultravioleta.

El patógeno

El género *Mycobacterium* se caracteriza por su forma de bastoncillo delgado, por no tener motilidad y por tener paredes celulares complejas y con alto contenido de lípidos resistentes a la decoloración por una mezcla de alcohol y ácido (de ahí que se

denominen “ácido-alcohol resistentes”). Las micobacterias son aerobios estrictos y crecen en medios sólidos o líquidos de composición relativamente simple. Las numerosas especies de este género se diferencian convencionalmente por su tasa de crecimiento y temperatura de crecimiento óptima, por la producción de pigmentos y por pruebas bioquímicas. Algunas especies de micobacterias, como *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. ulcerans* y *M. bovis*, presentan características de crecimiento y bioquímicas comunes y se clasifican agrupadas en el complejo *M. tuberculosis*. La vacuna BCG deriva de *M. bovis*. Se conocen más de 55 especies de micobacterias ambientales, la mitad de las cuales pueden causar enfermedades humanas. La prevalencia de micobacterias ambientales es mayor en climas cálidos que en climas fríos. El complejo *M. avium-intracellulare* es el más ubicuo de las micobacterias ambientales.

El tiempo de generación de *M. tuberculosis* es largo (8 a 24 horas), y su crecimiento en medios sólidos, como el medio de Lowenstein–Jensen, no se detecta hasta que han transcurrido de 2 a 6 semanas. Cultivando el microorganismo en medios líquidos y utilizando sistemas de detección automatizados, su crecimiento puede detectarse en 1 o 2 semanas. Sobre el terreno, el diagnóstico de la tuberculosis se basa habitualmente en la detección mediante microscopía de la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras de esputo u otras muestras clínicas utilizando la tinción de Ziehl–Neelsen o un colorante fluorescente ácido-alcohol resistente como la auramina. Para realizar un diagnóstico definitivo de la especie concreta y determinar su sensibilidad a los antibióticos, es preciso aislar el microorganismo. Mediante técnicas moleculares modernas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos y el uso de sondas genéticas puede obtenerse en poco tiempo información sobre la especie directamente a partir de muestras clínicas; estas técnicas se utilizan ahora de forma sistemática, en lugares que disponen de laboratorios modernos, como complemento a los métodos de diagnóstico más convencionales. En los últimos años, ha surgido la posibilidad de utilizar sondas de ADN que permiten realizar estudios epidemiológicos detallados utilizando técnicas de identificación de la huella genética.

En 1998 se terminó de secuenciar el genoma completo de *M. tuberculosis* (cepa H37Rv). Más recientemente, se han descifrado las secuencias genómicas de otras micobacterias. La genómica comparativa ha puesto de manifiesto interesantes polimorfismos entre las especies del complejo *M. tuberculosis*, incluido el BCG. Estos avances tienen un interés obvio para el diagnóstico y la epidemiología molecular de la tuberculosis, así como para el desarrollo de vacunas contra *M. tuberculosis* nuevas o mejoradas.

No se conocen toxinas de *M. tuberculosis* y la virulencia de cada cepa de *M. tuberculosis* se debe en gran parte a su capacidad de proliferación en las células hospedadoras. Investigaciones recientes han revelado un pequeño grupo de genes de *M. tuberculosis* que se expresan de forma específica durante la infección intracelular y que codifican productos necesarios para la supervivencia y progresión de la infección en el hospedador. También se han descubierto mecanismos de bloqueo por las micobacterias de respuestas inmunitarias de las células hospedadoras.

Desde finales de la década de 1980, se ha notificado un aumento de la resistencia a los antibióticos antimicobacterianos en diversos países. Los lugares con mayor presencia de *M. tuberculosis* multirresistente han sido la región del Báltico, partes de la Federación

de Rusia y algunas provincias de China. Según cálculos realizados mediante modelos matemáticos, en 2000 el 3,2% de los casos nuevos estimados de tuberculosis eran multirresistentes, es decir, resistentes al menos a la rifampicina y a la isoniazida. Por fortuna, en ambos casos, la resistencia se debe a mutaciones de los genes cromosómicos y no puede transmitirse de unas cepas de *M. tuberculosis* a otras. Se dispone ahora de pruebas de detección de marcadores genéticos de la resistencia.

Respuestas inmunitarias

M. tuberculosis es un patógeno intracelular no toxígeno que estimula respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales. Estas respuestas pueden ser protectoras o patógenas en función de la especificidad y función de los linfocitos T activados. La protección contra la enfermedad se asocia con una respuesta de los linfocitos T Th1 en la que intervienen linfocitos T CD4+ productores de interferón gamma. El interferón gamma desempeña una función clave en la inmunidad protectora mediante la activación de los macrófagos. De hecho, la producción en sangre de interferón gamma estimulada por *M. tuberculosis* es actualmente el indicador más fiable de protección inmunitaria. Al parecer, también desempeñan una función importante en la respuesta inmunitaria protectora los linfocitos T CD8+ cuya acción se restringe a las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad. Además, los anticuerpos influyen al parecer en la manifestación de la enfermedad tras la infección, aunque es preciso definir su función más claramente.

La tuberculosis progresiva está asociada con una respuesta de los linfocitos T Th2 o por una combinación de Th1 y Th2. Típicamente, una hipersensibilidad retrasada intensa mediada por linfocitos T destruye los macrófagos infectados e induce también una necrosis amplia del tejido infectado. La producción de citoquinas antiinflamatorias en respuesta a los antígenos de *M. tuberculosis* puede reducir intensidad de la respuesta inmunitaria y limitar la destrucción del tejido que ocasionan los linfocitos Th2.

Tras controlarse la infección, *M. tuberculosis* permanece habitualmente en el tejido infectado, en estado latente, durante el resto de la vida del paciente. La reactivación de los bacilos latentes se asocia con frecuencia con la inmunodeficiencia, por ejemplo en enfermos coinfectados con el VIH, pero aún no se han dilucidado plenamente los mecanismos concretos de la reactivación. La profundización en la inmunología de la reactivación es vital para el diseño racional de futuras vacunas antituberculosas terapéuticas.

El resultado positivo de la prueba cutánea de la tuberculina es un indicador de hipersensibilidad retrasada contra los antígenos de *M. tuberculosis* y de otras micobacterias, pero no es necesariamente un indicador de inmunidad a la reinfección. El procedimiento recomendado para la realización de la prueba cutánea es la inyección intradérmica de derivado proteínico purificado (DPP) con jeringa y aguja (prueba de Mantoux). La prueba de la tuberculina se ha utilizado durante décadas en el diagnóstico de la tuberculosis. La sensibilidad de esta prueba cutánea, en la que se aplican umbrales establecidos del diámetro de la reacción inflamatoria resultante, es alta, pero disminuye en personas con deficiencia inmunitaria celular y en personas de edad avanzada. La especificidad de la prueba cutánea depende del grado de exposición anterior al BCG, de los reactivos utilizados, por ejemplo DPP, y de la presencia de micobacterias ambientales. Tras la vacunación con el BCG, la frecuencia de resultados positivos de la prueba de la tuberculina disminuye con el tiempo y es función de la edad que tenía el

paciente cuando fue vacunado. La reacción a la tuberculina puede reforzarse si se realizan múltiples pruebas de la tuberculina, mediante la vacunación con el BCG y por infección con micobacterias ambientales. La interpretación del resultado de la prueba de la tuberculina puede ser difícil, ya que, además de depender de la edad y del estado de salud general del sujeto de la prueba cutánea, depende de la situación epidemiológica. La función diagnóstica de la prueba de la tuberculina es limitada, al menos en las zonas endémicas de tuberculosis. En recién nacidos de menos de seis semanas, la prueba cutánea da resultados negativos de forma sistemática.

Aspectos clínicos

Los síntomas y signos de la tuberculosis varían significativamente en función de la edad y el estado inmunitario del enfermo, así como en función de la fase de la enfermedad. La forma pulmonar de la enfermedad es la más frecuente, pero *M. tuberculosis* puede afectar a cualquier órgano. Tras la inhalación de *M. tuberculosis* por vía respiratoria, se inicia una respuesta inflamatoria local generada por la proliferación de la bacteria en los alvéolos pulmonares y por macrófagos locales. En la mayoría de los casos, esta infección primaria asintomática se detiene, habitualmente sin que la persona infectada llegue a darse cuenta. No obstante, *M. tuberculosis* puede extenderse desde el lugar de la infección primaria por el sistema linfático y la sangre a otras partes del organismo. En algunos casos, sobre todo en niños de corta edad, la extensión hematogena puede ocasionar una enfermedad primaria grave, como tuberculosis miliar o meningitis tuberculosa. Más a menudo (en el 90 a 95% de los casos), *M. tuberculosis* permanece latente durante meses o años.

Aunque la mayoría de las personas con infección latente de tuberculosis nunca sufren la forma clínica de la enfermedad, entre un 5 y un 10%, aproximadamente, de estas personas padecerán, meses o décadas después, tuberculosis secundaria o reactivada. En personas inmunocompetentes, la reactivación de la tuberculosis pulmonar puede originarse a partir de granulomas (tubérculos) histológicamente característicos ubicados habitualmente en los vértices pulmonares donde la alta tensión de oxígeno favorece la proliferación de las micobacterias. Los síntomas clínicos clásicos de la tuberculosis son tos crónica, fiebre moderada y sudoración nocturna, fatiga, disminución del apetito y pérdida de peso. Estos síntomas se producen al expandirse los tubérculos mencionados y formar focos caseosos que pueden posteriormente licuarse y transformarse en cavidades. Las cavidades que revientan y vierten su contenido a los bronquios diseminan numerosos bacilos por el aparato respiratorio y los tejidos circundantes.

M. bovis es una especie de micobacteria que infecta principalmente al ganado bovino, pero puede ocasionar tuberculosis clínica también en seres humanos. La leche no pasteurizada es el vehículo más común de transmisión, y la lesión primaria se produce en los ganglios linfáticos cervicales o intestinales en lugar de en los pulmones.

Por lo general, el diagnóstico de la tuberculosis se basa en la posible exposición, un historial típico de la enfermedad, resultados clínicos indicativos, modificaciones radiológicas típicas y resultados positivos en pruebas bacteriológicas. El paso de un resultado negativo (<5 mm) a uno positivo (>10–15 mm) en la prueba de la tuberculina es en ocasiones útil, particularmente en ciudadanos no vacunados contra la tuberculosis de países con endemicidad baja. No obstante, los resultados de la prueba de la tuberculina son poco específicos, porque la exposición a micobacterias ambientales y la vacunación anterior con el BCG puede producir una respuesta similar a la inducida por

M. tuberculosis. Además, en zonas con endemicidad alta, donde la exposición a *M. tuberculosis* es común, una prueba cutánea positiva no diferencia entre la exposición anterior y la existencia de tuberculosis activa.

La OMS actualiza periódicamente sus recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis, incluidas las relativas a la tuberculosis multirresistente.

Justificación del uso de vacunas en la lucha contra la tuberculosis

M. tuberculosis mata o debilita en el mundo a más adultos de 15 a 59 años que ninguna otra enfermedad. La tuberculosis es directamente responsable del 26% de todas las muertes evitables. En el mundo en desarrollo, mueren más mujeres en edad fértil de tuberculosis que de ninguna otra causa directamente relacionada con el embarazo y el parto. La incidencia de tuberculosis está aumentando, sobre todo en los países más pobres y en aquellos con prevalencia de inmunodeficiencia atribuible a la infección por el VIH. En los últimos años, el surgimiento de *M. tuberculosis* farmacorresistente ha complicado aún más los de por sí complejos regímenes de tratamiento, y en la mayoría de los países pobres pocas personas pueden pagar el tratamiento de la infección por bacilos multirresistentes. Con el tiempo, surgirán también bacterias resistentes a futuros fármacos antimicobacterianos. Aunque la tuberculosis es una enfermedad potenciada por la pobreza, y la mejora de las condiciones socioeconómicas frena de forma sistemática la transmisión de la enfermedad, la transición de la pobreza a la prosperidad requiere a menudo que transcurran varias generaciones.

La vacuna BCG, que es actualmente la única vacuna antituberculosa disponible, protege a los lactantes y niños contra la meningitis tuberculosa y la forma diseminada de la enfermedad. No obstante, no evita la infección primaria ni la reactivación de la tuberculosis latente, que es la principal fuente de propagación de la micobacteria en la comunidad. Si no se tratan, ambas formas de la enfermedad son normalmente mortales. Por consiguiente, la vacunación antituberculosa ha salvado miles de vidas a lo largo de los años. La vacuna es relativamente inocua y barata, y se administra mediante una sola inyección. A pesar de sus inconvenientes, se considera que las vacunas BCG salvan vidas y son una parte importante del conjunto de medidas estándar de lucha contra la tuberculosis en la mayoría de los países endémicos.

A largo plazo, sólo es posible lograr un control eficaz de la tuberculosis mediante la combinación de medidas de detección de casos, el tratamiento con observación directa y el seguimiento de los contactos, o mediante la introducción de vacunas que prevengan tanto la infección primaria como la reactivación secundaria de la infección latente.

La vacuna BCG

La vacuna BCG se utilizó por primera vez para inmunizar a seres humanos en 1921. Poco tiempo después de su introducción en el Programa Ampliado de Inmunización de la OMS en 1974, se alcanzaron tasas de cobertura de vacunación superiores al 80% en países en los que la tuberculosis es endémica. Actualmente, se administra la vacuna BCG a unos 100 millones de niños cada año. Aunque es la más antigua de las vacunas utilizadas actualmente, la vacuna BCG continúa siendo controvertida, ya que hay datos contradictorios acerca de su eficacia protectora.

La mayoría de los países con alta carga de morbilidad administran la vacuna BCG a lactantes como parte de su programa nacional de inmunización infantil, pero en países

industrializados, donde la enfermedad es ahora muy poco frecuente, la estrategia preferida es, cada vez más, la vacunación de grupos de alto riesgo definidos. Dos factores han generado un nuevo interés por la vacuna BCG: la interacción entre la infección por tuberculosis y la infección por el VIH, y el surgimiento de *M. tuberculosis* multirresistente.

Todas las cepas vacunales actuales derivan del aislado original de *M. bovis* que Calmette y Guérin sometieron a numerosos ciclos de atenuación durante el periodo de 13 años de 1909 a 1921. En pasos por medio de cultivo posteriores, en diferentes condiciones de laboratorio, se obtuvieron diversas cepas nuevas del BCG con diferencias fenotípicas y genotípicas.

Para evitar desviaciones adicionales con respecto al BCG original, la OMS ha conservado desde 1956 muestras liofilizadas de las cepas vacunales. Con dichas muestras se elaboran nuevos lotes de vacuna cultivando los bacilos en un medio artificial. Transcurridos entre 6 y 9 días, el cultivo se recupera, se filtra y se concentra; luego, se homogeneiza, se diluye y se liofiliza el producto final. La vacuna reconstituida contiene bacilos vivos y muertos. El número de bacilos cultivables por dosis y la composición bioquímica de la vacuna puede variar considerablemente en función de la cepa y el método de producción de la vacuna. Existen diversas cepas de vacunas BCG, aunque la cepa francesa Pasteur 1173 P2, la cepa danesa 1331, la cepa Glaxo 1077 y la cepa Tokio 172 constituyen alrededor del 90% de las vacunas BCG en todo el mundo. En términos de eficacia, ninguna cepa de BCG es manifiestamente mejor que las otras y no existe un consenso mundial sobre qué cepa de BCG es idónea para uso general.

Administración de la vacuna

La OMS recomienda la aplicación intradérmica de la vacuna, preferentemente en el deltoides, con jeringa y aguja, aunque en algunos países se practican otros métodos de aplicación como la técnica de punción múltiple. El número de bacilos por dosis es función de la cepa de la vacuna y varía en función del número de bacilos vivos y de su virulencia. Los neonatos vacunados normalmente reciben la mitad de la dosis que se administra a los niños de mayor edad. La vacuna BCG puede administrarse simultáneamente con otras vacunas infantiles.

La administración intradérmica de forma correcta de las vacunas BCG ocasiona casi siempre reacciones locales menores (eritema, esclerosis, dolor con la palpación) seguidas frecuentemente por la formación de una pequeña úlcera en el lugar de inyección. La edad y estado inmunitario del vacunado, la habilidad del administrador de la vacuna, y la cepa y dosis de la vacuna BCG administrada pueden influir en la intensidad de estas reacciones. Al cabo de pocos meses, la reacción local genera una pequeña cicatriz. La presencia de una cicatriz típica se utiliza como indicador de vacunación antituberculosa anterior, pero no es un indicador de inmunidad contra la tuberculosis. En los países con carga de morbilidad alta, se aconseja la vacunación contra la tuberculosis de los niños que no tengan la cicatriz característica.

Diferentes países aplican diferentes calendarios de vacunación, en función de la situación epidemiológica particular de cada uno. En los países con carga de morbilidad alta, la OMS recomienda la vacunación lo antes posible después del parto. En algunos países, se aplican inoculaciones de refuerzo posteriores, pero no se ha documentado la eficacia de esta estrategia, ni tampoco la de la revacunación contra la tuberculosis de

personas ya vacunadas que continúan dando negativo en pruebas de la tuberculina subsiguientes.

Eficacia de las vacunas

Durante el periodo 1935–1975, se realizaron numerosos estudios para evaluar la eficacia de protección contra la tuberculosis pulmonar del BCG, los cuales produjeron resultados contradictorios. Generalmente, las tasas de protección más altas (60–80%) se alcanzaron en el América del Norte y en el norte de Europa, mientras que los estudios realizados en regiones tropicales mostraban habitualmente una protección baja o nula. Por ejemplo, la cepa Tice del BCG que se utilizó ampliamente en el pasado en los Estados Unidos indujo tasas de protección de los vacunados del 0 al 75%. De forma similar, la cepa Copenhague de la vacuna mostró una protección del 77% tras la vacunación de niños en edad escolar en Inglaterra y una protección del 0% cuando se administró a la población general en el sur de la India.

Se han propuesto varias explicaciones de estos resultados contradictorios, como diferencias en el diseño de los estudios, diferente inmunogenicidad de las cepas vacunales o heterogeneidad genética de cepas individuales. Sin embargo, parece que la explicación más plausible se basa en las diferentes exposiciones a micobacterias ambientales de las personas que viven en climas cálidos y las que viven en climas fríos. La exposición a bacilos ambientales puede inducir una protección contra la tuberculosis comparable a la que confiere el BCG, de manera que la vacunación antituberculosa subsiguiente no mejorará el nivel de protección existente. Otra explicación es que unainmidad anterior por exposición a micobacterias ambientales afecta a la viabilidad del BCG en el hospedador, reduciendo así la respuesta inmunitaria de la vacuna.

Un metanálisis de 10 estudios aleatorizados y controlados mostró que la protección promedio contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis diseminada fue del 86%; la cifra correspondiente obtenida en estudios de casos y testigos fue del 75%. En otro análisis que incluyó 15 estudios prospectivos y 12 estudios de casos y testigos, se calcularon tasas de protección inducida por el BCG contra la tuberculosis del 51% y 50%, respectivamente. Sin embargo, este metanálisis incluyó poblaciones con variaciones considerables de la edad en el momento de la vacunación. Para evaluar si la corta edad en el momento de la vacunación modifica la eficacia de la vacuna, se realizó un análisis posterior de los mismos datos limitado a los correspondientes a estudios realizados en niños que fueron vacunados cuando eran recién nacidos o lactantes. Con periodos de observación de hasta 12,5 años, se determinó una protección promedio contra la tuberculosis en los estudios prospectivos del 51% (RR 0,49, IC 95%: 0,34–0,70) y del 50% en los estudios de casos y testigos (OR 0,50, IC 95%: 0,39–0,64). La protección contra el fallecimiento relacionado con la tuberculosis fue del 65%, del 64% contra la meningitis tuberculosa y del 78% contra la tuberculosis diseminada. En general, las tasas de protección más altas se obtienen con respecto a los casos confirmados en laboratorio, que proporcionan las estimaciones más exactas de la eficacia del BCG.

Pocos informes muestran una eficacia protectora alta de la vacuna BCG en adultos. No obstante, a finales de la década de 1920 la vacunación antituberculosa de estudiantes noruegos de enfermería que habían dado negativo en la prueba de la tuberculina antes de empezar a trabajar en unidades de tuberculosos redujo el número de casos de tuberculosis en más de un 80% durante un periodo de observación de tres años. En

cambio, alrededor del 30% de enfermeras no vacunadas que dieron negativo en pruebas cutáneas contrajeron, durante este periodo de observación, algún tipo de tuberculosis, como tuberculosis pulmonar, pleuresía, eritema nudoso o adenitis hiliar. Es posible que el efecto protector aparentemente alto del BCG en este grupo de edad pueda explicarse por una exposición anterior baja a micobacterias ambientales.

Duración de la protección

La duración de la protección tras la vacunación antituberculosa neonatal no se conoce bien, pero comúnmente se considera que disminuye gradualmente hasta alcanzar niveles no significativos transcurridos entre 10 y 20 años. En la Arabia Saudita, se realizó un seguimiento durante 20 años de personas vacunadas con el BCG en el periodo neonatal, y se determinó que la eficacia protectora contra la tuberculosis pulmonar, meningea o diseminada de la vacunación era del 82% en niños menores de 15 años, del 67% en el grupo de edad de 15 a 24 años y del 20% en personas de 25 a 34 años.

Numerosos estudios sobre la eficacia concluyen que la vacunación de lactantes con el BCG no evita la infección por *M. tuberculosis*, pero sí proporciona una protección considerable contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis diseminada en lactantes y niños de corta edad. En países con carga de morbilidad baja, también puede lograrse una protección adecuada contra la tuberculosis primaria mediante la vacunación de los adultos que den negativo en la prueba cutánea. La vacunación antituberculosa de personas que han dado positivo en la prueba cutánea, ya sea dicho resultado positivo inducido por micobacterias ambientales, por *M. tuberculosis* o por el BCG, no mejora la inmunidad contra la tuberculosis. La protección inducida por la vacunación mengua con el tiempo y es probable que desaparezca transcurridos entre 10 y 20 años. La vacunación con el BCG no evita la reactivación de la tuberculosis latente, la principal fuente de propagación de bacilos en la comunidad. Por consiguiente, el efecto de la vacunación con el BCG en la transmisión de la tuberculosis es esencialmente nulo.

Acontecimientos adversos

La complicaciones tras la vacunación con el BCG son muy poco frecuentes: se calcula que la incidencia de casos de propagación del BCG con consecuencias mortales es de 0,19 a 1,56 por millón de vacunados y la práctica totalidad de los casos se han producido en personas vacunadas por error sin haber reparado en que padecían inmunodeficiencia celular grave. Se producen reacciones locales significativas, como ulceración local extensa y linfadenitis regional, en menos de 1 de cada mil casos y la mayoría de los casos (>99%) se dan en personas con inmunodeficiencia. Dado que los neonatos presentan un mayor riesgo de linfadenitis supurante inducida por la vacunación que los niños de mayor edad, debe administrarse a los lactantes de menos de 30 días una dosis reducida de la vacuna. Se han notificado casos de osteítis asociados a determinados lotes de vacunas, pero en la actualidad son muy poco frecuentes.

La vacuna BCG está indicada:

- para todos los lactantes que viven en zonas con endemividad muy alta de tuberculosis (véase la contraindicación relativa al VIH, a continuación);
- para los lactantes y niños que viven en zonas de endemividad baja, pero con riesgo particular de exposición a la tuberculosis;
- para personas expuestas a *M. tuberculosis* multirresistente (no se ha determinado el efecto).

La vacunación BCG está contraindicada:

- para personas con inmunodeficiencia (infección sintomática por el VIH,² inmunodeficiencia congénita conocida o sospechada, leucemia, linfoma o cáncer sistémico);
- para enfermos que reciben tratamiento inmunodepresor (corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación);
- durante el embarazo.

Nuevas vacunas antituberculosas

En los últimos años, ha aumentado espectacularmente el número de vacunas antituberculosas experimentales evaluadas en laboratorios de investigación. Un mejor conocimiento de las deficiencias del BCG en términos de inmunidad y el impresionante progreso logrado en el conocimiento del genoma de las micobacterias han facilitado el desarrollo de productos nuevos prometedores. Los objetivos principales de las nuevas vacunas son la prevención de la infección de personas no expuestas previamente, la prevención de la reactivación de la infección latente y la acción terapéutica para prevenir recaídas de los enfermos de tuberculosis. Actualmente, las líneas de investigación que más apoyo reciben son las vacunas BCG modificadas por recombinación genética, las cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN.

Posición general de la OMS sobre las vacunas

Las vacunas para uso en intervenciones de salud pública a gran escala deberán:

- cumplir los requisitos de calidad definidos en la declaración actual de política de la OMS sobre la calidad de las vacunas;³
- ser inocuas y producir un efecto significativo contra la propia enfermedad en todas las poblaciones objetivo;
- si se destinan a lactantes o niños de corta edad, adaptarse con facilidad a los calendarios y plazos previstos en los programas nacionales de inmunización infantil.
- no interferir de forma significativa en la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente;
- estar formuladas de forma que cumplan limitaciones técnicas comunes, por ejemplo en términos de capacidad de refrigeración y almacenamiento;
- tener precios adecuados para los diferentes mercados.

Posición de la OMS sobre las vacunas BCG

La vacuna BCG disponible internacionalmente es inocua, se adapta con facilidad a los programas nacionales de inmunización infantil, no interfiere con la eficacia de vacunas administradas simultáneamente, está formulada de forma que cumpla limitaciones técnicas y su precio es adecuado. Por desgracia, la vacuna no cumple plenamente el

² Sólo debe administrarse la vacuna BCG a lactantes positivos al VIH si son asintomáticos y viven en zonas con endemicidad alta de tuberculosis. Es conveniente realizar un seguimiento a largo plazo de estos niños tras su vacunación. No debe administrarse la vacuna BCG a los lactantes positivos al VIH asintomáticos que viven en zonas con carga de morbilidad baja. Siempre deben tenerse en cuenta las indicaciones relativas a la vacunación de grupos con riesgo alto de contraer el VIH. No se conoce la eficacia de la vacunación con el BCG en lactantes infectados por el VIH.

³ Documento inédito WHO/VSQ/GEN/96.02, disponible por medio del centro de documentación del IVB, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

requisito fundamental de producir un efecto significativo contra la manifestación más común de la tuberculosis, es decir la tuberculosis pulmonar.

El hecho de que el BCG no reduzca la incidencia de la enfermedad, la creciente pandemia de VIH/SIDA y la aparición de variantes multirresistentes de *M. tuberculosis* amenazan con desbordar las estrategias actuales de lucha contra la tuberculosis en muchas zonas endémicas. No obstante, hasta que se disponga de una vacuna mejorada, la lucha contra la propagación de la tuberculosis deberá basarse en el uso óptimo de los instrumentos disponibles actualmente: diagnóstico temprano, tratamiento con observación directa, tratamiento preventivo adecuado y medidas de salud pública y de control de la infección.

A pesar de las deficiencias de esta vacuna, la OMS continúa recomendando la administración de una única dosis del BCG a los recién nacidos (o lo antes que sea posible tras el nacimiento) en países con prevalencia alta de tuberculosis. La justificación de esta recomendación es la protección significativa contra la tuberculosis, potencialmente mortífera, que proporciona la vacuna en niños de corta edad, la frecuentemente temprana exposición a *M. tuberculosis* y el corto periodo de incubación de la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar.

Dado el alto riesgo de contraer tuberculosis y el bajo riesgo de acontecimientos adversos graves tras la vacunación con el BCG de neonatos expuestos al VIH, la OMS recomienda, en zonas con prevalencia del VIH, la vacunación de todos los neonatos con el BCG. No se debe vacunar a los lactantes de mayor edad, ni a los niños que se sospeche que estén infectados por el VIH si presentan síntomas de la enfermedad u otros signos de inmunodeficiencia.

Los países con carga de morbilidad baja pueden decidir limitar la vacunación antituberculosa a los neonatos y lactantes de grupos reconocidos con alto riesgo de padecer tuberculosis o a los niños de mayor edad que hayan dado negativo en la prueba de la tuberculina. En algunos países con prevalencia baja de tuberculosis, la vacunación antituberculosa se sustituye en gran medida por una mayor intensidad de detección de casos y por tratamientos tempranos supervisados. Dado que es probable que cada vez más países industrializados reconsideren su política de vacunación antituberculosa en los próximos años, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Pulmonares ha elaborado criterios para la definición de “endemicidad baja” que pueden resultar útiles para la adopción de una decisión a ese respecto. Para cambiar la política de vacunación antituberculosa, de la vacunación general a la vacunación selectiva, es preciso contar con un sistema de notificación eficiente y cumplir además los criterios siguientes:

- una tasa anual promedio de notificación de casos de tuberculosis pulmonar con frotis positivo inferior a 5 por 100 000; o
- una tasa anual promedio de notificación de casos de meningitis tuberculosa en niños menores de cinco años inferior a 1 caso por cada 10 millones de habitantes durante los cinco años anteriores; o
- un riesgo anual promedio de infección por tuberculosis inferior al 0,1%.

Se ha comprobado que la eficacia protectora de la vacunación antituberculosa de adolescentes y adultos varía de unas regiones geográficas a otras, posiblemente como

consecuencia de diferencias en la exposición anterior a micobacterias ambientales. No obstante, dadas las graves consecuencias de una infección por tuberculosis multirresistente y la baja reactogenicidad de la vacuna BCG, debería ofrecerse la posibilidad de vacunarse a todas las personas no vacunadas que den negativo en la prueba de la tuberculina y que estén expuestas a *M. tuberculosis* multirresistente en zonas no endémicas.

Cada vez resulta más evidente que la dificultad para controlar la tuberculosis es una consecuencia directa de las grandes desigualdades, entre países y en cada país, en la distribución de la riqueza y en la atención de salud. El control de la tuberculosis es, en último término, una cuestión de justicia y de derechos humanos. El desarrollo de vacunas antituberculosas eficaces, inocuas y a precio asequible debe continuar siendo una prioridad mundial y, por consiguiente, debe recibir apoyo técnico y financiero generoso de la comunidad internacional.