

Vacuna contra la tuberculosis BCG: Eficacia y efectos adversos

Steven, Quezada-Andrade¹; Sunny, Sánchez-Giler²

Resumen

La tuberculosis se encuentra en segundo lugar entre las causas de muerte producida por un agente infeccioso, enfermedad originada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Esto llevó a la creación de una vacuna que se presentó oficialmente en 1924 y que se conoce como *Bacilo Calmette y Guerin (BCG)*, desde entonces se la ha utilizado. Sin embargo, ha habido numerosas investigaciones sobre su eficacia y otros factores relacionados que han mostrado desequilibrio. Varios países recomiendan el uso de esta vacuna en los recién nacidos, pero en el caso de Ecuador se ha dejado de recomendar su aplicación, a pesar de que no existen datos en relación a la eficacia de la vacuna en dicho país. Otros estudios demuestran que el conocimiento de las personas acerca de la enfermedad es muy pobre, permitiendo así que esta pueda propagarse con mayor facilidad, debido a que la persona infectada no conoce el tipo de sintomatología que la Tuberculosis genera. Este artículo tiene el objetivo de conocer el estado actual de la eficiencia y seguridad de la BCG mediante la revisión y análisis de artículos recopilados relacionados al uso de la vacuna y su eficacia en la población investigada.

Palabras Clave: análisis, BCG, Ecuador, eficacia, tuberculosis.

BCG vaccine against tuberculosis: Efficacy and adverse effects

Abstract

TB is the second leading cause of death from an infectious agent, disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It allowed the creation of a vaccine officially launched in 1924 and known as *Bacillus Calmette-Guerin (BCG)* used since then. However, there has been extensive research on its effectiveness and other related factors have shown an imbalance. Several countries recommend the use of this vaccine in infants, but in the case of Ecuador has failed to suggest its application, although there are no data regarding the efficacy of the vaccine in that country. Other studies show that the knowledge of people about the disease is destitute, thus allowing this could spread more quickly because the infected person does not know the type of symptoms that generates Tuberculosis. This article aims to identify the current status of the efficiency and safety of BCG through review and analysis of collected items related to the use of the vaccine and its effectiveness in the research population.

Key words: analysis, BCG, Ecuador, efficiency, tuberculosis.

Recibido: 24 de junio de 2015
Aprobado: 29 de octubre de 2015

¹Investigador Junior de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, UEES, Ecuador. stevenquezada@uees.edu.ec

²Docente de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, UEES, Ecuador. sunsanchez@uees.edu.ec

I. INTRODUCCIÓN

La vacuna contra la tuberculosis *Bacillus de Calmette y Guerin*, más conocida por su sigla BCG, protege a los bebés contra las enfermedades pulmonares. A nivel mundial varios países recomiendan su aplicación en los recién nacidos, sin embargo en Ecuador se ha dejado de recomendar su aplicación a pesar de no tenerse datos en relación a la eficacia de la vacuna en dicho país.

En el presente manuscrito se realiza una revisión y análisis de una serie de artículos recopilados relacionados al uso de la vacuna BCG, con el objetivo de conocer el estado actual de su eficiencia y seguridad.

II. DESARROLLO

Para Tameris, Hatherill, Landry et al (2013) la tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades infecciosas que más problemas ha causado de manera global en la población, provocando la muerte de millones de personas cada año. Se estima que en el año 2011 hubo 8.7 millones de casos confirmados y 1.4 millones de muertes debido a la tuberculosis [1]. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, (OMS, 2007), hay una estimación de un tercio de población infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, aumentando nuevos casos de tuberculosis a 9.4 millones cada año, teniendo que en el año 2013, 9 millones de casos de tuberculosis y 1,5 millones de muertes debido a esta [2]. Estos datos confirman un aumento importante en el número de personas infectadas y también en la mortalidad si se compara los datos recopilados del año 2011 con los del 2013, (OMS, 2010) [3].

El intento de controlar la tuberculosis ocasionada por el *Mycobacterium tuberculosis* empezaron a finales del siglo XIX, después de la descripción del bacilo por Robert Koch, (Uberos, 2012) [4]. En la siguiente centuria se introdujo la vacuna viva atenuada de Albert Calmette y Camille Guerin para la lucha contra la TB: para la obtención de dicha vacuna se pasó seriadamente el *Mycobacterium bovis* por cultivos biliados, logrando un crecimiento de bacilos sueltos haciéndolos útiles en pruebas serológicas: se logró obtener en el año 1921 una cepa de bacilos atenuados con la capacidad de otorgar inmunidad (Cornejo & Perez, 2010) [5]

El 29 de junio de 1924 se dio la comunicación oficial en la Academia de Medicina de Paris sobre el Bacilo Calmette y Guerin (BCG) para que luego las vacunaciones se dieran rápidamente. En la actualidad la OMS brinda un programa de expansión de Inmunización con la BCG, siendo esta la vacuna con mayor administración mundial

proporcionando hasta el año 2009 una cobertura del 90.8% (Anderson, y otros, 2012) [6]. Sin embargo diversos estudios han demostrado una gran variabilidad en la eficacia protectora de la vacuna entre 0 y 80%, existiendo una mayor inestabilidad en los adultos y siendo los países tropicales los que reportan una menor protección contra tuberculosis (Rosenthal, y otros, 1961) [7]. Países como Sudáfrica, considerado como endémico para la TB, la incidencia en infantes y en niños pequeños es muy elevada a pesar de existir una alta cobertura por BCG (Mahomed, y otros, 2006) (Sterne, Rodrigues, & Guedes, 1998)[8] [9].

De acuerdo con Cornejo, J., & Perez, J. (2010) [5], existen diversos factores que alteran la potencia de la BCG, como la diferencia entre las cepas usadas para la producción de la vacuna, factores genéticos y ambientales, alta carga infecciosa recibida del contacto, desnutrición, deficiencia de la inmunidad y la exposición a micobacteria ambiental y a otras infecciones comunes en las zonas tropicales. A pesar de esto, según los metanálisis revisados relacionados a la eficacia de BCG, existe una protección de 65-85% para las formas diseminadas y más graves de la enfermedad tuberculosa, que son la miliar y la meníngea, y un 50% de protección para la enfermedad pulmonar (Rubel & Garro, 1992) [10].

Debido a que la eficacia de la vacuna de BCG ha sido uno de los temas más discutidos alrededor del mundo, se ha reunido varios artículos científicos con análisis acerca de la eficacia de la BCG en varios lugares del mundo.

En un metanálisis hecho por Rodrigues, Diwan, & Wheeler (1993) se encontró un efecto protector de 86% de la vacunación BCG (Intervalo de Confianza (IC) 95%: 65-95) contra Tuberculosis miliar y Meningitis tuberculosa en ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria; el resultado en estudios de casos y controles fue de 75% (IC 95%: 61- 84) [11]. En un metanálisis de 13 estudios para evaluar la relación costo-efectividad y la eficacia de la vacunación con BCG en los primeros días de vida, la reducción del riesgo relativo (RRR) fue de 73% (IC 95%: 67-79) para prevenir la tuberculosis miliar; en un metanálisis de 5 estudios la RRR fue de 77% (IC 95%: 58-87) para la prevención de la MTB (Buñuel Alvarez & Olivares Gronhert, 2006) [12] (Teo & Shingadia, 2006) [13].

Otra revisión llevada a cabo en 1995 por Colditz, Berkey *et al* demostró un efecto de protección mundial de la vacunación de 0,74 (IC 95%: 0,62-0,83) contra casos de tuberculosis a partir de cuatro ensayos clínicos

controlados y con asignación aleatoria (ECAC), y de 0,52 (IC 95%: 0,38- 0,64) cuando se realizó el cálculo basado en estudios de casos y controles. Con respecto a la mortalidad, se encontró un efecto protector de 0,65 (IC 95%: 0,12-0,86) y para meningitis de 0,64 (IC 95%: 0,58-0,88); como conclusión los autores del artículo sugirieron que el efecto protector de la vacuna puede durar por 10 años [14].

En un ensayo clínico con asignación aleatoria en indígenas americanos y de Alaska que participaron en un seguimiento de 50 años con el objetivo de estudiar la efectividad de la vacuna BCG, se encontró que era del 52% (IC 95%: 27-69) concluyendo así que después de una aplicación de la vacuna la eficacia puede durar por este periodo de tiempo (Aronson, Aronson, & Taylor, 1958) [15].

De acuerdo con un estudio realizado en un hospital de niños en Perú sobre la asociación entre la tuberculosis infantil grave e inmunización previa con BCG entre los años 1990-2000, se obtuvo como resultado que los niños previamente inmunizados con BCG y con diagnóstico de TB, tenían un 94% menos riesgo de desarrollar TB grave (TB miliar o meningoencefalitis por TB) en comparación con los niños no inmunizados con BCG y con diagnóstico de TB. Este estudio deja en claro que el estado nutricional, la presencia de comorbilidad crónica y la presencia de infección por VIH no se relacionan con la presencia de TB grave, algo que varios autores han propuesto como factores de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis. Es importante saber que a pesar de que es obligatoria la vacunación con BCG en Perú, el porcentaje de niños no inmunizados en el país era considerable (Llanos & Hernan, 2012) [16] (Brewer, 2000) [17].

Otro estudio que recopiló ensayos controlados aleatorios relacionados con la tuberculosis miliar, meníngea y pulmonar y su protección con la BCG muestra como la eficacia de ésta cambia dependiendo de varios factores como la infección o sensibilización con micobacteria ambiental, así como la latitud del país donde se reside y la edad a la que se administra la vacuna (Rosenthal, y otros, 1961) [7] (Hussey, Hawkrigde, & Hanekom, 2007) [18]. Se encontró que la protección de la BCG contra la tuberculosis pulmonar incrementaba cuando se aumentaba la latitud (mejoraba con latitudes lejanas de la región ecuatorial) de donde se realizaron los ensayos y cuando se administraba la vacuna en la infancia o a edad escolar. La protección contra la tuberculosis meníngea o miliar fue mayor que la protección contra

la tuberculosis pulmonar. Entre las explicaciones de Marra, Marra, Cox *et al* (2004) del por qué la latitud aumentaba la eficacia, está la sensibilización por micobacteria ambiental, diferencias genéticas en los humanos, diferencias genotípicas entre las micobacterias infecciosas, exposición a luz ultravioleta (debido a su efecto contra la micobacteria), niveles de vitamina D, infestación por helmintos, o los efectos de una pobre nutrición o respuesta inmune (Mangtani, y otros, 2013) (Palmer & Long, 1996) [19][20][21].

En 1994, Colditz, Brewer, Berkey *et al*, publicaron un metanálisis de la bibliografía médica más relevante que recopiló información acerca de la eficacia de la BCG y las posibles causas de su alta variabilidad en porcentaje [22], (Iglesias & Montañes, 2007) [23]. Se examinaron 1.264 artículos, seleccionándose 70 de los que, finalmente, se incluyeron 26 en el análisis. Las conclusiones fueron:

- La BCG proporciona 50% de protección global, frente a la enfermedad tuberculosa y, en especial, previene la meningitis tuberculosa durante la edad infantil.
- La mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste tras 10 años de la vacunación habiéndose descrito hasta 80 años. La eficacia también parece variar con la latitud geográfica, a mayor lejanía del Ecuador, mayor eficacia de la vacuna.
- Probablemente, la exposición a micobacterias no patógenas, que es más intensa en climas calientes, induce inmunidad protectora en poblaciones expuestas, enmascarando la protección potencial de la BCG.
- La vacuna de BCG presenta un limitado papel en la disminución de la transmisión de la tuberculosis de la principal fuente de infección como son los casos de TBC pulmonar con bacilos copia positiva propia del adulto (Fine, 1995) (Carrizo, 2011)[24] [25].

Con respecto a datos relacionados con el Ecuador, actualmente existe poca o nula información sobre la eficacia de la vacuna en este país, incluso los datos proporcionados por la página web bcgatlas.org, encargada de recopilar información detallada de las políticas y prácticas de la BCG de más de 180 países, están incompletos en relación con otros países sudamericanos, faltando así datos importantes como el porcentaje de cobertura de la BCG y la cepa de BCG administrada. (Véase Figura 1).

De acuerdo a la información proporcionada aquí y obtenida en el año 2009, la incidencia de casos de TB es de 68 por cada 100.000 personas al año y una

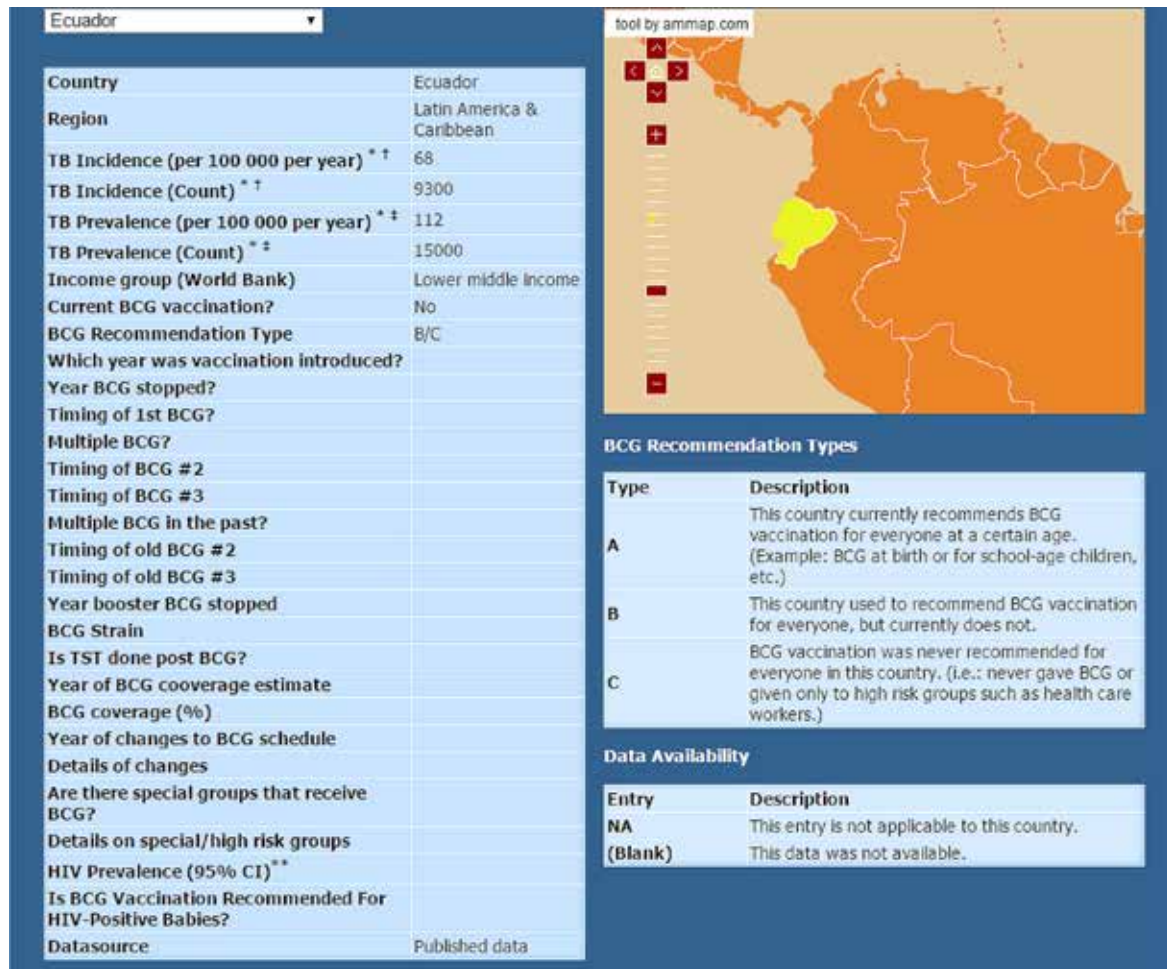


Figura 1. Datos sobre TB y BCG en Ecuador.
Fuente: www.bcgatlas.org [28].

prevalencia de 112 por cada 100.000 personas al año (Zwerling, y otros, 2011) [26]. A pesar de esto, datos obtenidos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2014), muestran una mortalidad de 2.7 por 100.000 habitantes en el 2012 [27]. Otro dato importante es el tipo de recomendación que se da para la vacunación con BCG, el cual indica una recomendación B/C, indicando que el país antes recomendaba la vacunación con BCG pero no a toda la población, y actualmente ya no la recomiendan. A pesar de esto, los centros de salud del país siguen proporcionando la administración de la BCG, debido a que esta consta en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) proporcionado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Otro estudio indica que Ecuador posee una de las mayores prevalencias en la población de TB (202/100.000 habitantes) y tasas de incidencia para TB (131/100.000

habitantes) y mortalidad (27/100.000 habitantes) (Pan American Health Organization (PAHO), 2004) [29]. En este mismo estudio se indica que los participantes del estudio tenían errores conceptuales o carecían de conocimientos sobre la TB, siendo uno de los principales factores el nivel educacional de la persona. Se destaca la necesidad de aumentar el acceso de la población a la educación sobre TB (Armijos, Weigel, Qinchá, & Ulloa, 2008) [30].

III. CONCLUSIONES

A pesar que muchos estudios sobre la eficacia de la vacuna de BCG han mostrado resultados muy variables, la recomendación para la aplicación de esta, aún se da en la mayoría de países en el mundo. Sin embargo en el Ecuador, de acuerdo a los estudios analizados, posee una prevalencia e incidencia de TB relativamente moderada

en relación con otros países sudamericanos, las recomendaciones para la aplicación de la BCG han dejado de ser fundamentales para los encargados de la salud en este país. En los últimos años se han desarrollado gran número de posibles vacunas frente a M. tuberculosis que han mostrado ser superiores a la BCG, sin embargo estos aún están pasando por ensayos clínicos antes de su utilización a gran escala. Por tanto, siendo la BCG la vacuna más usada contra la TB, es necesario conocer y estudiar profundamente sus efectos, en especial su eficacia, en los países que poseen un mayor riesgo, prevalencia e incidencia.

IV. REFERENCIAS

- [1]. Tameris, M., Hatherill, M., Landry, B. S., Scriba, T. J., Snowden, M. A., Lockhart, S., . . . McShane, H. (2013). Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 381(9871), 1021-1028.
- [2]. World Health Organization. (2007). Global tuberculosis control surveillance, planning, financing. *WHO report*.
- [3]. World Health Organization. (2010). *WHO global tuberculosis control: WHO report 2010*. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44241/1/9789241598866_eng.pdf?ua=1
- [4]. Uberos, J. (2012). *Vacunación frente a la tuberculosis: presente y futuro*. Retrieved from Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental: <http://ibvacunas.com/wp-content/uploads/tuberculosis.pdf>
- [5]. Cornejo, J., & Perez, J. (2010). Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. *Iatreja*, 23(3), 250-258.
- [6]. Anderson, E., Webb, E., Mawa, P., Kizza, M., Lyadda, N., Nampijja, M., & Elliot, A. (2012). The influence of BCG vaccine strain on mycobacteria-specific and non-specific immune responses in a prospective cohort of infants in Uganda. *Vaccine*, 30(12), 2083-2089. doi:10.1016/j.vaccine.2012.01.053
- [7]. Rosenthal, S., Loewinson, E., Graham, M., Liveright, D., Thorne, M., & Johnson, V. (1961). BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics*, 28(4), 622-641.
- [8]. Mahomed, H., Kibel, M., Hawkridge, T., Schaaf, S., Hanekom, W., & Itoni, K. (2006). The impact of a change in bacille Calmette-Guerin vaccine policy on tuberculosis incidence in children in Cape Town, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*, 25(12), 1167-52. doi:10.1097/O1.inf.0000243765.33880.54
- [9]. Sterne, J., Rodrigues, L., & Guedes, I. (1998). Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2(3), 200-207.
- [10]. Rubel, A., & Garro, L. (1992). Social and cultural factors in the successful control of tuberculosis. *Public Health Rep*, 107(6), 626-36.
- [11]. Rodrigues, L., Diwan, V., & Wheeler, J. (1993). Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 22(6), 1154-8.
- [12]. Buñuel Alvarez, J., & Olivares Gronhert, M. (2006). La vacuna BCG administrada al nacimiento o en los primeros días de vida es coste efectiva y eficaz para la prevención de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en países de baja renta. *Evid Pediatr*, 2(56), 97-102.
- [13]. Teo, S. S., & Shingadia, D. (2006). Does BCG have a role in tuberculosis control and prevention in the United Kingdom? *Arch Dis Child*, 91(6), 529-31. doi:10.1136/adc.2005.085043
- [14]. Colditz, G., Berkey, C., Mosteller, F., Brewer, T., Wilson, M., Burdick, E., & Fineberg, H. (1995). The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 96(1), 29-35.
- [15]. Aronson, J., Aronson, C., & Taylor, H. (1958). A twenty year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *Arch Intern Med*, 101(5), 881-893. doi:10.1001/archinte.1958.00260170037006.
- [16]. Llanos, F., & Hernan, D. (2012). Asociación entre tuberculosis infantil grave e inmunización previa con BCG en un hospital de referencia nacional, Perú 1990-2000. *Peru Med*, 29(1), 87-91.
- [17]. Brewer, T. (2000). Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guérin vaccine: a meta-

- analysis of the literature. *Clin Infect Dis*, 31(3), 64-7.
- [18]. Hussey, G., Hawkrigde, T., & Hanekom, W. (2007). Childhood tuberculosis: old and new vaccines. *Paediatr Respir Rev*, 8(2), 148-154.
- [19]. Marra, C., Marra, F., Cox, V., Palepu, A., & Fitzgerald, M. (2004). Factors influencing quality of life in patients with active tuberculosis. *Health Qual Life Outcomes*, 2(58), 58-68. doi:10.1186/1477-7525-2-58
- [30]. Mangtani, P., Abubakar, I., Ariti, C., Beynon, R., Pimpim, L., Fine, P., . . . Sterne, J. (2013). Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 58(4), 470-480. doi:10.1093/cid/cit790.
- [21]. Palmer, C., & Long, M. (1996). Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 94(4), 553-68.
- [22]. Colditz, G., Brewer, T., Berkey, C., Wilson, M., Burdick, E., Fineberg, H., & Mosteller, F. (1994). Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*, 271(9), 698-702. doi:10.1001/jama.1994.03510330076038.
- [23]. Iglesias, M., & Montañes, C. (2007). *Presente y futuro de la vacuna de la tuberculosis*. Retrieved from Vacunas: http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=6352&Itemid=286
- [24]. Fine, P. (1995). Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet*, 346(8986), 340-347.
- [25]. Carrizo, J. (2011). Nuevas vacunas de BCG. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 74(3), 127-134.
- [26]. Zwerling, A., Behr, M., Verma, A., Brewer, T., Menzies, D., & Pai, M. (2011). The BCG World Atlas: A Database of Global BCG. *PLoS Medicine*, 8(3), 1-8. doi:10.1371/journal.pmed.1001012
- [27]. Ministerio de Salud Publica. (2014). *Ecuador conmemora el Día Mundial de la Tuberculosis*. Retrieved from Ministerio de Salud Publica: <http://www.salud.gob.ec/ecuador-conmemora-el-dia-mundial-de-la-tuberculosis/>
- [27]. Zwerling, A., Behr, M., Verma, A., Brewer, T., Menzies, D., & Pai, M. (2011). *The BCG World Atlas*. Retrieved from *The BCG World Atlas*: <http://www.bcgatlas.org/index.php>
- [29]. Pan American Health Organization (PAHO). (2004). *Epidemiological status of TB (Region of the Americas)*. Retrieved from : <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/tb-2004-sit-epi.ppt>
- [30]. Armijos, R., Weigel, M., Qinchá, M., & Ulloa, B. (2008). The meaning and consequences of tuberculosis for an at-risk urban group in Ecuador. *Panamericana de Salud Publica*, 23(3), 188-97.